# 传 染 病 学

（供医学、卫生、法医、护理、卫生管理专业用）

（第二版）


**主　编**：徐肇玥

**副主编**：翁心华　王岱明　石尧忠

**秘　书**：施光峰



上 海 医 科 大 学 出 版 社

# 再 版 前 言

本教材是根据上海医科大学教学计划，由附属华山医院和儿科医院的有关教学人员负责修订。

本书可供医学系、卫生系、法医系、护理系和卫生管理专业使用，共分7章和3个附录，包括总论、病毒性疾病、立克次体病、细菌性疾病、螺旋体病、寄生虫病和其他。本书在第一版的基础上作了修改，删去了现已消灭的传染病（如天花），或临床上较少见的及已基本控制的传染病（如Q热、回归热、黑热病等）。破伤风已归入外科教材。对不少章节内容作了调整充实。近年来药物治疗进展较快，故作了较多更新和补充。其他部分包括发热，医院内感染，感染性休克，抗菌药物的临床应用，抗病毒药物、肾上腺皮质激素在感染性疾病中的应用，临床微生物学和附录等。该部分大多为综合性资料或综合征，为多种感染性疾病所共有，以专节列出，便于学习者对感染性疾病的特征有一概括性了解。

本书可供医学生在校期间学习，也适用于毕业后从事传染病专业的住院医师阅读参考。

**编　者**

1996年12月

# 目　录

# 第一章 总 论

传染病(infectious diseases)是由病原微生物引起的一类疾病,凡病毒、支原体、衣原体、立克次体、细菌、螺旋体、真菌、原虫、蠕虫等感染所致疾病均属传染病的范畴。顾名思义,传染病应具有相当的传染性,但实际情况并不完全如此,因此这一名称是否恰当,尚有待商榷,以改称"感染性疾病"为妥。

在人类发展历史的较长时期内,传染病流行面广、发病率高,仅仅是在几个世纪前,许多城市由于腺鼠疫流行而荒芜;人群因患天花而留下累累疮疤;整个军队溃败于霍乱和螺旋体病。但人类进入20世纪以来,医学和公共卫生学取得了重大的进展,人类与传染病的斗争取得了丰硕的成果,全球已于1979年消灭了天花,其他传染病的发病率与病死率也明显下降。

## 第一节 传染病的特征

传染病的致病因素是有生命的病原体,它在人体内发生发展的过程与其他致病因素所造成的疾病有本质区别,传染病具有的基本特征和临床特点是其他疾病所不具备的。

### 一、基本特征

#### (一) 有病原体

传染病均有其特异的病原体,可分为病毒、衣原体、支原体、立克次体、细菌、螺旋体、真菌、原虫、蠕虫等。种类繁多,其所致的疾病也基本各异。

病原体侵入人体后能否致病取决于病原体的数量、致病力、入侵门户等。单以数量而言,经口致病的数量,伤寒杆菌为$10^5$个菌体,志贺菌属则10个菌体即可,霍乱弧菌为$10^8$个菌体;吸入1～10个结核杆菌可使人受到感染。一般来说,病原体的数量愈大,则引起感染的可能性愈大。一旦大量病原体侵袭人体时,潜伏期一般较短,病情较重;反之则潜伏期长而病情较轻,或不发病。

致病力是指病原体能引起疾病的能力,这种能力是病原体粘附于宿主体表、侵袭组织、产生毒性物质和抗拒、逃避宿主防御功能的各种能力的总和。现分述如下:①粘附:病原体能否粘附于表皮细胞是能否引起感染的第1个环节。例如大多数病原体通过受损的皮肤、节肢动物叮咬,或经胃肠道、上呼吸道、泌尿生殖道粘膜进入人体。首先是病原体表面的某些分子或细胞器可作为粘附素与粘膜上皮细胞表面的相应受体结合,如化脓性链球菌和金黄色葡萄球菌的纤毛含有胞壁成分——磷壁酸可与上皮细胞表面的纤维结合素结合。革兰阴性菌带有菌毛,依不同抗原性,菌毛可分为几种类型。大肠杆菌、沙门菌属、志贺菌属、克雷伯菌属等均带有Ⅰ型菌毛,可与上皮细胞表面的甘露糖结合。同种细菌的不同菌株可带有不同型的菌毛,如致尿路感染的大肠杆菌菌株带有P-1菌毛,可与泌尿道上皮细胞的糖脂结合;产肠毒素大肠杆菌带有定居因子(colonization factor)菌毛,可与肠上皮神经节苷脂$GM_1$结合;

侵袭型大肠杆菌的 $K_{88}$ 菌毛可与肠上皮刷状缘神经节苷脂 $GM_1$ 结合。病毒和支原体的表面物质须与易感染细胞表面受体结合，再进入细胞增殖，如肺炎支原体尖齿部的 $P_1$ 蛋白与呼吸道上皮细胞的涎酸结合。②侵袭组织和在体内繁殖扩散：某些病原体对组织侵袭力弱，附于粘膜后并不侵袭粘膜上皮细胞，仅在局部生长、繁殖，产生毒素致病，如霍乱弧菌、产毒素大肠杆菌。某些病原体侵入粘膜，孳生繁殖，产生毒素，破坏粘膜和粘膜下层组织，形成病灶或溃疡，但不进入血流，如志贺菌属、非伤寒沙门菌属、侵袭性大肠杆菌、白喉杆菌等。金黄色葡萄球菌、化脓性链球菌等可产生透明质酸酶、溶纤维蛋白酶、弹性蛋白酶等多种酶类，有利于其进入表层下组织后进一步蔓延，并可反复进入血流向全身扩散。③抗宿主防御功能：肺炎球菌、肺炎克雷伯菌、肺炎杆菌的荚膜、链球菌属胞壁成分 M 蛋白、革兰阴性菌“O”抗原、伤寒沙门菌的 Vi 抗原和葡萄球菌属的蛋白质 A 均有抗吞噬作用。化脓性链球菌产生的溶血素和葡萄球菌属产生的杀白细胞素可杀死吞噬细胞。有毒力的结核杆菌、布鲁菌属可在吞噬细胞内存活并繁殖，不但可逃避特异性抗体和补体的攻击，还可随血流向他处播散。④毒素：一般可分为外毒素和内毒素，前者是细菌繁殖时分泌的蛋白质或多肽，可直接损伤组织，如肉毒毒素、破伤风毒素、白喉毒素、炭疽毒素、肠毒素、链球菌红疹毒素、金黄色葡萄球菌表皮溶解毒素等。内毒素是革兰阴性杆菌胞壁的脂多糖。

有病原体虽然是感染性疾病的必备条件，但是否致病，尚取决于人体的免疫力，通常是指人体非特异性免疫（如屏障作用、吞噬细胞作用、补体等）和特异性免疫（体液免疫和细胞免疫）。只有在病原体数量大、毒力强、人体免疫力低下时才会致病。

（二）有传染性

所有“经典”的传染病都具有一定的传染性，但病原体的致病力以及人体的抵抗力都有差别，故各种传染病的发病率及人体在传染过程中的表现不很一致。在没有人工免疫的情况下，有些传染病的发病率很高，如麻疹等。有些传染病如脊髓灰质炎、流行性乙型脑炎等，受感染后仅少数人得病，多数成为隐性感染。由于人工主动免疫的大量推广，传染病的传染性与发病率是可以降低的。

（三）流行性、地方性、季节性

按传染病流行过程的强度和广度可分为散发、暴发、流行和大流行。散发是指某病在某地区的常年发病情况或常年一般发病率水平。此系人群对某病的免疫水平较高，隐性感染率较高或不易传播所致。暴发是指在短期内突然出现很多同类疾病的病人，这些病人大多是经同一传染源或同一传播途径而获得感染。流行是指某病的发病率显著超过该病常年发病率水平。大流行是指某病在一定时间内迅速传播，波及全国各地，甚至超出国界和洲境。

不少传染病的发病率每年有一定的季节性升高，称为季节性。其原因主要与气温的高低和节肢动物的媒介有关。有些传染病如寄生虫病由于中间宿主的存在、地理条件、气温条件、人民生活习惯等原因，常局限于一定地区范围内发生，称为地方性传染病，如疟疾、丝虫病、血吸虫病、肺吸虫病、恙虫病等。自然疫源性病也属地方性传染病。如鼠疫、钩端螺旋体病等。目前有些非感染性疾病，由于大量发生于某些局限地区，亦称为地方性或流行性，如地方性甲状腺肿、流行性克山病、某些恶性肿瘤。肝癌、食管癌、鼻咽癌等亦有地方分布的现象，但“地方性”这名称最常与传染病相联系。

（四）有免疫性

人体在入侵病原体的影响下，主动积极地发挥种种对抗性防御反应，消灭病原体，破坏

和排泄其毒性产物，此种抵抗力称为抗感染免疫，或称免疫性。但人体的免疫状态在不同传染病中常有所不同，除少数传染病如麻疹、天花、水痘等一次得病后几乎不再感染，通常称为"持久免疫"外，临床上可出现下列情况：①再感染：是指同一感染病在完全痊愈后，经过长短不等的间隙再度感染，如感冒、细菌性痢疾、肺炎等。②重复感染：是指疾病的病程尚在进行中，同一病原体再度侵袭而又感染。此在血吸虫病、肺吸虫病、丝虫病等最为常见，是发展成慢性或重症的主要原因。晚期血吸虫病或丝虫病的象皮肿均是重复感染或甚至反复感染的结果。③复发：是指初发疾病已转入恢复期或在痊愈初期，而发病的症状再度出现，病原体在体内亦再度出现，如疟疾、伤寒等。④再燃：是指初发病已进入缓解后期，体温尚未降至正常时，又复上升，再度发病，但一般为期较短，如伤寒。

## 二、临床特点

事实上，当病原体入侵人体后并非都出现临床症状。例如在已获得对入侵病原体有特异性免疫的人体中，病原体在入侵部位或在体内被消灭，也可被排出体外。当病原体侵入人体后，停留在入侵部位或侵入较远的脏器，继续生长、繁殖，而人体不出现任何症状，但能携带并排出病原体称为病原携带状态（如带菌状态、带病毒状态、带虫状态）。当人体被病原体侵袭后，损害较轻，不出现或仅出现不明显的临床表现，称为亚临床感染（亦称隐性感染）。通过免疫学的检测，可发现对入侵病原体产生了特异性免疫。只有当侵入人体的病原体，在与人体相互作用的过程中，引起一系列病理生理和组织的变化，在临床上出现某一种传染病所特有的综合征时称为显性感染。虽然每种疾病的临床表现并不完全相同，然而在某些传染病特别是经典的传染病中，其临床表现有共同的特点，可归纳为：

### （一）病程经过有一定的顺序与规律性

一般分为4期。

1. 潜伏期　从病原体侵入人体到最初出现症状的一段时间称潜伏期。潜伏期长短不一，视病原体的种类、数量、毒力及人体免疫状态而定。短者仅数分钟或数小时，如细菌性食物中毒（主要为细菌的毒素所致），但大多数在数日内发病，如白喉、猩红热、细菌性痢疾等。也有长达数月甚至数年，如获得性免疫缺陷综合征（AIDS，即艾滋病）、狂犬病、麻风等。血吸虫病、丝虫病、肺吸虫病等的潜伏期宜从病原进入人体到初次出现虫卵或幼虫计算。有些传染病的潜伏期不易确定，但也有很多传染病的潜伏期比较恒定，或波动于一定范围内，因而有助于诊断、检疫和预防。

2. 前驱期　一般为1～2d，症状有头痛、低热、乏力等，一般较轻而无特异性。但某些感染可无明显前驱期。

3. 症状明显期　大多数传染病在此期出现特有症状，病情由轻转重，逐渐或迅速到达高峰，继而随人体免疫力的产生，症状迅速或逐渐消退，但死亡往往也多发生在本期。

4. 恢复期　体温降至正常，症状大多消失，直至完全消失。体力、食欲逐步恢复，病原体大多从体内肃清，少数病人成为病原携带者。某些传染病如乙型脑炎、脊髓灰质炎、钩端螺旋体病等可留有后遗症。

### （二）发热

发热是传染病的突出症状，是其共同的表现。发热持续的时间随疾病的性质有长期、短期之别。一般由病毒、立克次体、支原体、某些细菌所引起的急性疾病，如流行性感冒、猩红热、肺炎等，其发热时间较短，一般不超过2周。但有些细菌性疾病和寄生虫病如结核病、布

鲁菌病、急性血吸虫病等，发热时间一般都较长。依其每日体温波动的不同变化可区分为多种热型，如稽留热、弛张热、间歇热、回归热、波状热、双峰热、不规则热等。这些热型虽在诊断上具一定的价值，但由于抗感染药物的及时应用，典型的热型在临床上现已少见。

（三）皮疹和粘膜疹

此为很多传染病的特征之一，虽种类繁多，形态与大小不一，但其出现日期、分布部位、发展顺序、存在的形态等在不同传染病中常各具特点，故对诊断和鉴别诊断均有相当参考价值。如风疹、水痘的皮疹出现于病程第1天、猩红热在第2天、天花在第3天、麻疹在第4天、斑疹伤寒在第5天、伤寒在第6天或第7天。水痘的皮疹多集中于躯干，所谓的向心性分布；天花的皮疹则多见于四肢及头面部，所谓的离心性分布。

（四）毒血症

此系病原体的代谢产物，特别是内毒素不断进入血液循环，导致多脏器功能紊乱及中毒性病理变化所致。临床上可表现为严重的头痛、全身酸痛、谵妄、脑膜刺激征、鼓肠、中毒性心肌炎、休克等，尤多见于重型急性感染性疾病。

## 第二节　传染病的流行病学

感染性疾病中的传染病不仅在个体内发生，还会流行于人群中，其在人群中发生、传播和终止的过程称为流行过程。传染病在人群中流行必须具备传染源、传播途径和易感者3个基本环节，缺一即不会构成流行，即使已形成流行，也可因任何一环节的切断而告中止。

**一、流行过程的3个基本环节**

（一）传染源

系指体内有病原微生物存在，并能将其排出体外的人和动物。病人、病原微生物携带者、受染动物等均可作为传染源，其在流行中的各自重要性则因不同传染病而异。

1.病人　病人在多数情况下是重要的传染源，但不同传染病的传染期有明显差别。病毒性肝炎、水痘等在潜伏期的后期即具传染性，而大部分传染病则以临床症状期为主要传染期，病愈后病原微生物也随着消失。为防止传染病散播的隔离时间，一般应参照其有关传染期而定。

2.病原携带者　病原携带者可分为病后病原携带者和健康病原携带者，后者可能也夹杂一部分隐性感染病例。有些传染病的病原携带者是主要或重要的传染源，如流行性脑脊髓膜炎、伤寒、细菌性痢疾、脊髓灰质炎、白喉等。隐性感染患者虽无临床症状，但体内有病原微生物孳生繁殖，并通过一定途径将病原体排出体外。如何发现和处理病原携带者和隐性感染病例，是应予重视和亟待解决的问题。

3.受染动物　以动物为重要传染源的传染病主要有狂犬病、布鲁菌病、鼠疫、钩端螺旋体病、乙型脑炎、流行性出血热、地方性斑疹伤寒、恙虫病、血吸虫病等。动物中以啮齿类最为重要，其次为家畜和家禽。在上述传染病中，有些是人、动物共有的疾病，有些动物不发病而是病原携带者，有些则本是动物病。

（二）传播途径

病原微生物从传染源体内排出后，经不同方式到达易感者的所经道路称为传播途径。传播途径一般可分为：①空气传播：主要有普通感冒、流行性感冒、麻疹、白喉、猩红热、肺结核

等;②经水传播:主要有伤寒、霍乱、细菌性痢疾、病毒性肝炎、血吸虫病、钩端螺旋体病等;③饮食传播:有多种肠道传染病、多种肠道寄生虫病和个别呼吸道传染病如结核、白喉等;④接触传播:可分为直接接触(狂犬病、性病等)和间接接触(通过污染的手或日常用品等)两类;⑤虫媒传播:经节肢动物如蚊、蝇、虱、蚤、蜱、恙螨、白蛉等媒介的传染病有疟疾、丝虫病、乙型脑炎、黄热病、立克次体病、登革热、回归热、黑热病、莱姆病等;⑥土壤传播:土壤中病原体的幼虫(蛔虫、钩虫、粪类圆线虫等幼虫)或芽胞(破伤风杆菌、炭疽杆菌等的芽胞)可钻入皮肤或沾污皮肤伤口而引起感染。

(三)易感者

年龄、性别和职业与易感性有相当的关系。儿童特别是婴幼儿由于缺乏特异性免疫,青壮年男子由于职业、工作关系与病原微生物的接触机会较多,因而易获感染。免疫缺陷者(年幼、老年、慢性疾病、肿瘤、应用肾上腺皮质激素和抗代谢药物等)对多种病原微生物易感。至于人群的易感性,则取决于该人群中每一个体的免疫水平。"周期性流行"与人群免疫力自然消长等因素有关。

**二、影响流行过程的因素**

环境条件对构成流行过程有重大的意义,不仅可以促使3个环节的结合,同时也可以把这种结合中的任何1个环节切断。环境条件包括自然因素和社会因素,前者主要是指地理因素和气候因素。例如长江流域特别是长江以南的某些湖沼和水网地区,气候温和,雨量充沛,杂草丛生,适宜于钉螺的孳生,这就成为血吸虫病流行地区的分布特点。以啮齿类动物作为储存宿主以及以节肢动物为虫媒的疾病则与这类储存宿主和节肢动物的繁殖季节、活动能力、病原体在其体内生存、繁殖的消长等有明显关系。寒冷的冬、春季节多发生呼吸道传染病;炎热的夏季多发生消化道传染病,可能是由于呼吸道粘膜和肠道粘膜受到季节温度的影响,削弱了粘膜的防御能力。社会因素包括人群营养水平、居住条件、防疫工作、卫生设施、劳动环境等对传染病的发生和流行起着比自然因素更为重要的作用。

## 第三节　传染病的诊断

传染病的诊断如同其他疾病一样必须是综合性的,包括流行病学资料、临床病史的采集、体格检查的发现以及实验室检查的结果等具有重要的参考价值。由于每一传染病均有特异的病原体,因此病原体的检出自然是确诊的主要依据,这对细菌性感染尤为重要。

应尽一切可能分离到病原微生物,特别是细菌、真菌等。采用改良或特殊培养基,在接种前宜先做涂片检查。开展各种新技术如肺、肾等穿刺及各种纤维镜检查,也有助于诊断。在给予抗菌药物前多次抽血作培养、采用血块或以薄膜集菌,可以提高感染性心内膜炎、败血症等的病原菌检出率。痰中杂菌多、环甲膜下气管穿刺或纤维支气管镜灌刷取痰又不易为病人所接受,应鼓励患者作深咳嗽,改变体位、气溶吸入等以获得较满意的标本。涂片染色后如发现较多中性粒细胞及细菌,可即送需氧、厌氧或真菌培养;如其中含过多扁平上皮细胞说明已为唾液所沾污,应弃去而重新采样。败血症或菌血症的各种皮疹(特别是瘀点)涂片或培养也有检得病原菌的机会。

分离出和鉴定病原菌后必须作细菌对药物的敏感度(药敏试验)测定,有条件单位宜同时作联合药敏试验,并保留细菌标本供作血清(或脑脊液)杀菌试验之用。联合药敏试验对免

疫缺陷者伴发感染时有重要意义。选用体外示协同的联合用药可明显提高疗效。血清杀菌试验简易而便于推广，测定结果有助于判断疗效和预后。

病毒感染因病原不易被检出，培养需较长时间，一般实验室难以开展病毒分离工作，因此在大多数情况下依赖免疫学试验而确立诊断。立克次体病的情况与病毒感染大致相同，细菌感染和寄生虫病也常采用免疫学方法作辅助诊断。近年来免疫学诊断有较大发展，并有多种药盒供应，使很多传染病的诊断得以及早建立，从而有可能及时采取各种相应的防治措施。放射免疫测定(RIA)的灵敏性最高(特异性稍差)，但需放射性核素及一些精密仪器，不易推广。酶联免疫吸附试验(ELISA)的灵敏性和特异性与 RIA 相仿，简便易行，在传染病尤其是病毒感染中的应用最为广泛，可用以测定各种病原微生物的相应抗体。以 ELISA 检测抗原的报道尚较少，但这是发展早期快速诊断的一项重要途径。免疫荧光测定(IFA)也常用于传染病的诊断，其灵敏性与 ELISA 不相上下；其他尚有间接血凝试验、反向间接血凝试验、乳胶凝集试验、协同凝集试验等。

淋巴细胞杂交瘤是一项具有突破性的新技术，可因而获得各种单克隆抗体(McAb)。以此种抗体作为鉴别病原的种、型或亚型，其特异性强，不会发生交叉反应，并可纯化病原和发现过去用动物免疫法所不能查出的抗原决定簇。国内现已成功地制备各种特异性诊断血清。

气相色谱仪的应用有助于厌氧菌和其他病原微生物的鉴定。不同病原体所产生的代谢物各异，在气相色谱仪上可呈现不同图形。

基因检测虽然主要用于基础研究，但目前亦可用于经一般检测方法仍难以明确病因的疑似病例。核酸杂交技术通常是以放射性核素、生物素或酶标记的单股 DNA 或 RNA 探针来检测特异性的微生物核酸，已广泛用于乙型肝炎病毒、分枝杆菌、军团菌、淋球菌及支原体等，病原体基因及大肠杆菌毒素的检测。聚合酶链反应(PCR)是一种体外基因扩增技术，利用 DNA 聚合酶对来自微生物基因组的信号进行放大，标本中微生物基因组的每一个拷贝可以在体外完成数千次复制，然后将扩增的 DNA 片段用滤膜杂交或其他方法进行特异性鉴定，具很高的灵敏性和特异性。但技术复杂，费用昂贵，在操作过程中如模板核酸被污染，易出现假阳性结果，因此必须密切结合临床资料判断其结果的临床意义。

## 第四节　传染病的预防和治疗

“预防胜于治疗”虽然是一句古老而被人们所熟知的通俗语言，但对传染病来说更显重要。

### 一、预防

预防的一切措施都是针对构成传染病流行的 3 个基本环节，在三者中应抓住其主要或薄弱环节重点突破。如对疟疾以控制传染源为重点，对白喉以保护易感人群为重点，对流行性斑疹伤寒以灭虱为重点等。

#### (一) 控制传染源

对传染病患者必须做到早期发现、诊断、隔离和治疗，并立即及时将法定传染病(①甲类：鼠疫和霍乱；②乙类：病毒性肝炎、细菌性和阿米巴性痢疾、伤寒和副伤寒、艾滋病、淋病、梅毒、脊髓灰质炎、麻疹、百日咳、白喉、流行性脑脊髓膜炎、猩红热、流行性出血热、狂犬病、钩端螺旋体病、布鲁菌病、炭疽、流行性和地方性斑疹伤寒、流行性乙型脑炎、黑热病、疟疾和

登革热；③丙类：肺结核、血吸虫病、丝虫病、包虫病、麻风、流行性感冒、流行性腮腺炎、风疹、新生儿破伤风、急性出血性结膜炎和除霍乱、痢疾、伤寒和副伤寒以外的感染性腹泻病）向附近卫生防疫机构或医疗保健机构报告，以便进行必要的流行病学调查和制定相应防疫措施。

《中华人民共和国传染病防治法》自 1989 年 9 月 1 日起施行，文中规定：①对甲类传染病病人和病原携带者，乙类传染病中的艾滋病病人、炭疽中肺炭疽病人，予以隔离治疗，隔离期限根据医学检查结果确定；②对除艾滋病病人、炭疽病人以外的乙类、丙类传染病病人，根据病情采取必要的隔离、治疗和控制传播措施；③对疑似甲类传染病病人，在明确诊断前应在指定场所进行医学观察；④对传染病病人、病原携带者、疑似传染病病人污染场所、物品和密切接触的人员，实施必要的卫生处理和预防措施。

（二）切断传播途径

根据不同传染病制订不同方案，对肠道传染病宜加强饮食卫生，个人卫生、粪管、水管，用具消毒、吐泻物消毒等；对呼吸道传染病应开窗通风，保持空气流通，提倡戴口罩等；对虫媒传染病主要应有防蚊设备，并采用药物驱虫、杀虫。血吸虫病的传播途径较为复杂，需同时进行灭螺、治病、粪管、水管、个人防护等。组织力量杀灭啮齿类和蚊、蝇等病媒昆虫，消除其他传播传染病的动物危害。

（三）保护易感人群

包括特异性与非特异性措施。在特异性措施方面，采用人工免疫法，其中包括人工主动免疫和人工被动免疫两类。人工主动免疫是根据病原生物及其产物可激发特异性免疫的原理，用病原生物或其毒素制成生物制品，给人接种，使人主动地产生免疫力。预防接种后，人体免疫力可在 1～4 周内出现，维持数月至数年，免疫次数 1～3 次，主要用于预防。人工被动免疫是用特异性抗体的免疫血清给人注射，以提高人体免疫力。注入人体后免疫立即出现，但持续时间仅 2～3 周。免疫次数多为一次，主要用于治疗某些外毒素引起的疾病，或与某些传染病患者接触后的应急预防措施。

人工主动免疫用的生物制品有活菌（疫）苗、死菌（疫）苗、类毒素 3 种。活菌（疫）苗由毒力减弱的活病原体（如细菌、螺旋体、病毒、立克次体等）制成，亦称减毒活菌（疫）苗，目前常用的有卡介苗、麻疹疫苗、脊髓灰质炎疫苗等。死菌（疫）苗亦称灭活菌（疫）苗，如目前常用的伤寒、副伤寒联合菌苗、流行性脑脊髓膜炎多糖菌苗、流行性乙型脑炎疫苗等。细菌所产生的外毒素经甲醛处理后，去其毒性而保留其抗原性即为类毒素，如白喉类毒素、破伤风类毒素等。目前已从完整病原体疫苗发展到基因工程合成的蛋白质或肽链疫苗。人工被动免疫用的生物制品有抗毒素和丙种球蛋白、特异高价免疫球蛋白等。

在医学领域中，抗菌药物的预防性应用实则亦属非特异性保护易感人群的措施。如在内科领域中，抗菌药物大多用以预防肺部细菌并发症。昏迷、休克、心力衰竭等患者几无例外地采用抗菌药物进行预防感染。在外科领域中，抗菌药物主要用以预防手术后感染，其预防用药的范围较以前有所扩大，但绝大多数为手术前或麻醉开始时一次给药。如不论手术大小和性质、有无指征即采用抗菌药物，以及手术前后多日、多次用药，则无疑将造成严重浪费。

## 二、治疗

治疗包括特异性病原治疗和一般对症治疗。利用化学药品治疗传染病和寄生虫病虽由来已久，但本世纪 30～40 年代磺胺药和青霉素 G 先后问世，显然启动了其他抗微生物药物特别是抗生素的迅速发展，尤以头孢菌素类（cephalosporins）、喹诺酮类（quinolones）最为突

出，其次是各种咪唑类（包括硝咪唑、苯咪唑等）药物、大环内酯类等。对细菌、支原体、衣原体、螺旋体、真菌等所致的感染必须有针对性地选用药物。药敏试验和血清杀菌活性试验具重要的参考价值。抗病毒药物目前除干扰素、阿昔洛韦、利巴韦林（病毒唑）、叠氮胸苷（AZT）等有一定应用范围外，尚未发现更大的突破。抗真菌药物中咪唑类衍生物虽有一定疗效，但治疗深部真菌病的主要药物仍是毒性较强的两性霉素 B。70 年代广谱抗蠕虫药吡喹酮的发现，使血吸虫病的治疗取得了划时代的进展。苯并咪唑类药物的合成为线虫病治疗提供了重要的武器。

传染病的正确治疗不仅包括针对病原的特效药物，完整的治疗方案尚应包括组织损伤的修复和脏器功能的重建以及水、电解质、酸碱等紊乱的纠正。如感染性心内膜炎一旦出现心力衰竭，采取一切措施维持心功能应摆在首要地位。钩端螺旋体病致肺出血，肝功能、肾功能衰竭相应处理的重要性显然胜过抗菌治疗。

（翁心华　徐肇玥）

# 第二章 病毒性疾病

## 第一节 流行性感冒

流行性感冒(influenza)简称流感,是流感病毒(*influenza virus*)引起的急性呼吸道传染病。临床特点是急起高热、乏力、全身酸痛,但呼吸道症状较轻,病程短,有自限性。本病易造成流行,自本世纪以来已有5次世界性大流行,但自80年代以来,流感的疫情以散发和小暴发为主。

【病原学】

流感病毒属正粘病毒,病毒颗粒呈球形或细长形。病毒核酸是8个片段的单股RNA。核蛋白具型特异性,可将其分为甲、乙、丙3型。核蛋白抗体对病毒感染无保护作用。除核蛋白外,核心内还有3个聚合酶蛋白($P_1$、$P_2$、$P_3$),其性质不明。核心外有膜蛋白($M_1$、$M_2$)和脂质包膜包围。包膜上有糖蛋白纤突,由血凝素(H)和神经氨酸酶(N)所构成,均具有抗原性。血凝素促使病毒吸附到细胞上,故其抗体能中和病毒,在免疫学上起主要作用;神经氨酸酶作用点在于细胞释放病毒,故其抗体不能中和病毒,但能限制病毒释放,缩短感染过程。

流感病毒表面抗原有变异的特点,尤其是血凝素。到目前为止,血凝素已有$H_1$、$H_2$、$H_3$,而神经氨酸酶仅有$N_1$、$N_2$。根据血凝素与神经氨酸酶的不同组合分成亚型。甲型变异较快,每数年发生一次,乙型变异很慢,而丙型尚未发现有变异。按抗原变异幅度大小可分为:①抗原性漂流(antigenic drift),变异幅度较小,仍保持原来的血凝素和神经氨酸酶;②抗原性转变(antigenic shift),由于两株不同病毒同时感染单个细胞,造成病毒基因重新组合,使血凝素和神经氨酸酶同时发生变化,导致新型的出现,常可引起世界性大流行。

【流行病学】

(一)传染源

病人是主要的传染源。隐性感染者带毒时间虽短,但在人群中易引起传播。迄今未发现有长期带毒者。

(二)传播途径

主要通过空气飞沫传播,通过与污染食具或玩具的接触也可起传染作用。

(三)易感人群

人群对流感病毒普遍易感。各型流感病毒之间及各亚型间无交叉免疫力,同型的各变种间则可有一定交叉免疫,但感染后免疫维持时间不长,血中抗体保护作用差,虽呼吸道产生分泌型抗体能阻止病毒的入侵,但局部上皮细胞脱落后,即失去其保护作用,故流感易反复感染。

【发病机制与病理】

流感病毒吸入呼吸道后,病毒的神经氨酸酶破坏神经氨酸使粘蛋白水解,糖蛋白受体暴

露，血凝素与受体结合，吸附在呼吸道的纤毛柱状上皮细胞，病毒穿入细胞，包膜丢失，在病毒转录酶和细胞 RNA 聚合酶的参与下，病毒核蛋白与上皮细胞核蛋白结合，在核内组成 RNA 型的可溶性抗原，通过神经氨酸酶的作用，以芽生方式排出上皮细胞。排出的病毒扩散感染附近细胞。大量纤毛上皮细胞受染，细胞变性、坏死与脱落，尚可有炎症反应，表现为发热、全身酸痛、白细胞减少等，病毒血症则少见。老年人，婴幼儿，患有慢性心、肺、肾等疾病或接受免疫抑制剂治疗者易发生流感病毒肺炎和继发细菌感染。

单纯流感的病变限于上、中呼吸道，柱状上皮虽有变性、坏死，但基础细胞正常，仅 5d 后开始再生未分化的上皮细胞，2 周后恢复成新的纤毛柱状上皮细胞。流感病毒肺炎的病变特征是肺脏充血、水肿呈暗红色，呈现浆液性出血性支气管肺炎。

【临床表现】

潜伏期 1～3d，短者仅数小时。可有如下临床类型。

（一）典型流感

急性发病，患者畏寒、发热，体温可达 39～40℃，有显著头痛、乏力、全身酸痛等症状，同时亦可有咽痛、鼻塞、流涕、咳嗽等上呼吸道感染症状。一般全身症状重，而呼吸道症状相对较轻。体检可见眼结膜轻度充血、咽部充血、肺部可有干啰音。发热一般持续 2～3d，症状消失后仍感乏力、精神较差，体力恢复缓慢。

（二）肺炎型流感

主要发生在老年人，婴幼儿，有慢性心、肾、肺等疾病及用免疫抑制剂治疗者。病初与典型流感相似，但发病 1～2d 后病情加重，持续高热，并可出现气急、紫绀、阵咳、咯血等。体检发现两肺呼吸音低，满布哮鸣音，但无实质性病变体征。X 线胸片显示两肺弥漫性结节阴影，近肺门处较多。易并发细菌感染，尤其是葡萄球菌感染。病死率较高。

（三）轻型流感

体温不高，全身及呼吸道症状均较轻，一般病程 2～3d。

（四）其他

少数病人表现为以腹痛、腹泻等胃肠道症状为主的胃肠型流感。此外流感也可导致心肌炎、心包炎、脑膜炎、脑炎、格林—巴利综合征、Reye 综合征及横纹肌肌溶等。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞正常或减少，中性粒细胞变化不显著。流感病毒肺炎时白细胞总数和中性粒细胞数多数增高。

（二）IFA 或 ELISA 检测抗原

取鼻洗液涂片，用荧光或酶染检测抗原。这些方法灵敏、快速、特异，有助于早期诊断。

（三）病毒分离

急性期病人含漱液接种鸡胚羊膜腔或尿囊中进行病毒分离。

（四）血清学检查

应用血凝抑制或补体结合试验检测急性及恢复期血清中抗体，如抗体效价有 4 倍以上升高也可作为病原学诊断。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

流行病学资料是诊断流感的重要依据。散发病例难以确定诊断，结合临床特点，如全身症状重而呼吸道症状轻，基本上可以判断为流感，确诊有赖于病原学检查。

（二）鉴别诊断

1. 其他病毒性呼吸道感染　主要靠病原学检查。

2. 钩端螺旋体病　有一定的地区性，多发生于水稻收割期。患者以农民多见，表现为腓肠肌疼痛、压痛及腹股沟淋巴结肿大等。

3. 某些传染病的初期　如流行性出血热、肺炎球菌肺炎、麻疹等。

【治疗】

呼吸道隔离至热退后 2d 解除，病人宜保暖，卧床休息。加强对症治疗，包括解热止痛和防治继发性细菌感染。金刚烷胺或金刚乙胺可阻断病毒复制，对甲型流感有预防和治疗作用。

【预防】

（一）疫情监测

疑有本病流行时应及时上报疫情，采取急性期病人标本作病原检测。经常掌握国、内外流感流行的动态与病毒变异，选育流行新毒株及时制备疫苗。

（二）消毒隔离

隔离病人，流行期间对公共场所加强通风和空气消毒。

（三）疫苗预防

流感病毒在亚型内发生小变异时，旧毒株疫苗仍有交叉保护作用。病毒大变异出现新的亚型引起大流行时，须采用新毒株赶制疫苗，以便在尚未流行的地区应用。

（四）药物预防

金刚烷胺或金刚乙胺有预防甲型流感的作用。

（杨佩珍）

## 第二节　麻　　疹

麻疹（measles，rubeola）是由麻疹病毒（*measles virus*）引起的急性呼吸道传染病。临床上以发热、咳嗽、流涕、眼结膜充血、颊粘膜可见麻疹粘膜斑，及皮肤出现红色斑丘疹等为主要表现。本病过去每隔 2～3 年有一次大流行。60 年代以来，普遍接种国产麻疹减毒活疫苗后，变为局部地区小流行或散在发病，其发病率与病死率已明显下降。

【病原学】

麻疹病毒属副粘病毒，是一种单股螺旋 RNA 病毒，直径为 100～300nm 的球形或多形性颗粒，表面有许多短杆状突起物，含有 H、F、L、P、N、M 等蛋白质。H 蛋白有凝血作用，与病毒吸附有关，抗 H 蛋白抗体具有免疫性保护作用；F 蛋白有溶血作用，抗 F 蛋白抗体能阻止细胞间的感染。本病毒只有一个血清型，在人胚和猴肾细胞中培养，被感染细胞可引起多核巨细胞及核内包涵体等病变。在体外生活力很弱，对阳光、热、一般消毒剂均敏感，灭活后可保存其抗原性，能耐寒冷和干燥，在低温下能保存较久。本病毒存在于患者前驱期和出疹初期的眼结膜、鼻咽、气管分泌物、血和尿中。

【流行病学】

（一）传染源

患者是唯一的传染源。自潜伏期末 2～3d 至出疹后 5d 内均有传染性，如有肺炎等并发症，则传染性延至出疹后 10d。

（二）传播途径

主要通过打喷嚏、咳嗽、说话或哭吵时借助飞沫经呼吸道直接传播，通过污染的衣服、玩具、食具等间接传染机会较少。

（三）人群易感性

未患过麻疹及未接种过麻疹疫苗者均易感，病后一般均可获得持久的免疫力。有小部分人因隐性感染而获得免疫，可经血清学检查证实。

（四）流行特点的变化

人类对麻疹普遍易感，任何年龄均可感染麻疹。过去以 8 个月以上至 5 岁小儿发病率最高，自 60 年代广泛开展麻疹疫苗接种以来，70 年代后期推行计划免疫后，我国的麻疹发病一直保持下降趋势，总发病率显著下降，周期性流行特征亦消失，季节性发病高峰明显降低，流行强度明显下降。除冬、春季节外，其他季节也有散发。在空间分布上城市多散发，农村多点状暴发。发病年龄高移，因应用麻疹疫苗所获抗体效价及持续时间均逊于自然感染者，造成发病年龄上移，青少年和成人发病增多。目前接种过麻疹疫苗后的年轻母亲体内抗体水平下降，易感人数增加，其子女缺乏母体抗体或抗体水平很低，出生后很快阴转，故又可出现婴幼儿麻疹病例增多，轻型或不典型的病例增多。

【发病机制与病理】

麻疹病毒借助飞沫侵入易感人体，首先在鼻咽部、眼结膜和上呼吸道粘膜上皮细胞、粘膜下和局部淋巴结进行繁殖，2～3d 后出现第 1 次病毒血症。病毒经血液到达全身淋巴组织、肺及其他网状内皮系统（肝、脾等），并继续繁殖，破坏受侵袭的细胞，进入血液，引起第 2 次病毒血症，此时在感染后第 5～6 天起至出疹后第 2 天。病毒散布到全身各组织和脏器，产生炎症反应及免疫应答而致麻疹病变，在感染后第 11、12 天左右出现全身和局部症状。

呼吸道粘膜有充血、水肿，毛细血管周围有单核细胞浸润，炎症渗出，出现呼吸道症状。口腔粘膜充血可见到针尖大小灰白小点，形成麻疹粘膜斑。在感染过程中，细胞免疫反应逐渐形成，致敏的淋巴细胞释放淋巴因子，引起炎症反应，使受染的细胞增大且融合，可见多核巨细胞（华—弗巨细胞），是麻疹特征性的病理变化，其细胞大小为 15～100$\mu m$ 不等，胞质多少不一，细胞核有数个至数十个，甚至多达百余个，细胞质和核内均有嗜酸性包涵体。此巨细胞广泛存在于全身网状内皮组织，常从上皮表面脱落，故可从呼吸道分泌物中找到，有助于早期诊断。皮肤上有局限性血管扩张，血管内皮细胞肿胀，单核细胞浸润，浆细胞渗出，局部高出皮肤形成斑丘疹。皮疹处毛细血管内血液淤滞，血红蛋白渗出，使皮疹消退后遗留棕色色素沉着。继之，覆盖于皮疹上的表皮细胞变性、坏死，产生退行性变，形成糠麸样脱屑。肺部间质性炎症可形成麻疹间质性肺炎。胃肠粘膜有卡他性改变，心、肝、肾等可见混浊肿胀、脂肪变性和灶性坏死。脑部可有弥漫性充血、水肿和点状出血，有脱髓鞘改变。

麻疹感染时，机体出现全身迟发型超敏性细胞免疫反应的同时，体内逐渐形成体液免疫。病程第 6～11 天出现干扰素，第 2 周即可出现血凝抑制及中和抗体，其中特异性 IgM 于 1 个月后消失，特异性 IgG 1 个月后逐渐升高，半年后逐渐下降，终身保持一定水平。麻疹感

染时对机体免疫系统有暂时抑制，可出现结核菌素试验由原来的阳性转为假阴性，或原有稳定的结核病灶恶化。另外哮喘、湿疹、肾病综合征等疾病在麻疹过程中或麻疹后均可得到暂时缓解。

【临床表现】

潜伏期10～12d(8～14d)，接受过被动免疫的病例可延至3～4周。

**一、典型麻疹的临床表现**

(一) 前驱期

从发热开始至出疹，一般为3～4d。患者有发热、全身不适、神萎，体温无一定热型，发热同时出现打喷嚏、流涕、咳嗽、畏光、流泪、结膜充血，声音嘶哑等上呼吸道炎及全身中毒症状。起病后第2～3天约90%病人有口腔颊粘膜充血、粗糙，可见细小灰白色小点，周围有红晕，可逐渐增多或部分融合，延及口唇内侧，此即麻疹粘膜斑(Koplik's spots)，为早期诊断依据。在出疹1～2d融合似鹅口疮，于出疹2～3d内逐渐消失。同时有食欲不振、恶心、呕吐或腹泻。

(二) 出疹期

在发热3～4d后开始出疹，持续3～5d。全身中毒症状加重，咳嗽加剧，声音嘶哑，嗜睡，不思饮食或烦躁不安等。皮疹先见于耳后发际，逐渐波及头面部、颈部，自上而下顺序蔓延至躯干和四肢，甚至达手掌和足底。皮疹为红色斑丘疹，大小不等，高出皮肤，压之退色。皮疹开始时稀疏，疹间皮肤正常，其后逐渐融合呈鲜红色。此时全身淋巴结、肝、脾均可肿大，肺部可闻及少量干、湿啰音，亦可出现各种并发症。

(三) 恢复期

出疹3～5d后皮疹出齐，体温开始下降，全身情况改善。皮疹按出疹顺序消退，留下棕褐色色素沉着及糠麸样脱屑，1～2周后完全消失。色素沉着斑在恢复期有诊断价值。若无并发症，整个病程为10～14d。

**二、不典型麻疹**

(一) 轻型麻疹

见于有一定的免疫力者，如6个月以下婴儿、曾接种过麻疹疫苗或近期注射过丙种球蛋白者。其潜伏期延长，前驱期短，临床症状轻，常无麻疹粘膜斑，皮疹稀疏且色淡，出疹期短，不留色素沉着或脱屑，无并发症，病程约1周。

(二) 重型麻疹

见于营养不良、体质虚弱、护理不当及原有其他急、慢性疾病的患者。中毒症状严重，病情重且病程较长，常有肺炎、心血管功能不全等，或有惊厥、昏迷等脑炎表现。也有皮疹呈出血性，且有内脏出血，称为出血性麻疹。其预后差，病死率高。

(三) 成人麻疹

目前成人麻疹发病率已明显上升，与小儿相比，中毒症状更重。临床特点起病急，可无卡他症状，有高热，热型不规则或为稽留热，头痛，萎靡不振，剧咳等，发病后3～4d出现皮疹。麻疹粘膜斑不典型，消失较晚。妊娠期间发病可致流产或死胎。孕妇产前2周感染本病，产时正患麻疹，则小儿出生时可见皮疹，称为先天性麻疹。

【并发症】

(一) 肺炎

为最常见的并发症，也是引起麻疹死亡的主要原因。麻疹病毒本身可引起整个呼吸道炎症，多为间质性病变，也可继发金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、流感杆菌或腺病毒等感染。在患麻疹临床过程中全身症状加重，皮疹突然隐退，咳嗽加剧，有气急、鼻扇、紫绀等，肺部体征明显。金黄色葡萄球菌肺炎患儿可并发脓胸、脓气胸等，病情更重，病死率高。

（二）喉炎

多见于2～3岁以下的小儿，程度轻者预后好。若继发细菌感染则病情加重，尤在婴幼儿，由于本身喉腔相对狭小，粘膜血管丰富，结缔组织松弛，故感染后容易产生呼吸道梗塞，表现为声音嘶哑、犬吠样咳嗽、紫绀、吸气性呼吸困难、三凹征明显，若不及时处理则可窒息致死。

（三）心肌炎、心功能不全

由于高热、中毒等影响心肌功能，主要表现为气急、烦躁、面色苍白、四肢紫绀、脉细速、心率快、心音弱、肝脏肿大，心电图示T波和S-T段改变，多见于2岁以下并发肺炎或营养不良的小儿。

（四）脑炎

可见于麻疹病程各期，以出疹后2～6d较多见，但也可见于前驱期或出疹后3周内。发病与麻疹病情轻重无关。临床上有高热、头痛、抽搐、嗜睡、昏迷，甚至呼吸衰竭而死亡，亦可致痉挛性瘫痪、智力减退、失明、癫痫等后遗症。国外曾报道麻疹后2～10年远期并发症，为亚急性硬化性全脑炎(subacute sclerosing panencephalitis,SSPE)，起病隐匿，初行为异常和智力减退，后共济失调、肌痉挛、语言不清、失明，最终因昏迷、去大脑强直而死亡。

（五）其他

患儿可因腹泻、忌嘴或护理不当等致营养不良及各种维生素缺乏症，如角膜软化致失明，尚有口腔炎、中耳炎等，原有结核感染者可因麻疹而致结核恶化或播散，如进展成粟粒性结核或结核性脑膜炎。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数降低，淋巴细胞增高。

（二）早期辅助诊断

于出疹前2d至疹后1d，取患者的鼻咽、口腔、眼分泌物作涂片，用瑞氏法染色，镜下找多核巨细胞，可作早期诊断。另可用IFA检查鼻咽分泌物的脱落细胞，以发现麻疹病毒抗原。

（三）检测麻疹抗体

在病程的早期及恢复期作双份血清血凝抑制试验，如抗体效价有4倍以上增高，则有诊断意义。用ELISA测定特异性IgM抗体，以诊断急性期感染。

【诊断与鉴别诊断】

典型麻疹的诊断可根据流行病学资料、麻疹各期的临床表现（麻疹粘膜斑、皮疹特征、疹退后留下的色素沉着及糠麸样脱屑等），以及特异性抗原、抗体检查均有助于诊断。

自麻疹减毒活疫苗广泛应用之后，本病的流行病学特点和临床表现变异，需与下列小儿常见的出疹性疾病进行鉴别。

（一）风疹

是由风疹病毒引起。前驱期短，全身症状轻，无麻疹粘膜斑，皮疹色淡，1～2d即消退，无色素沉着或脱屑。出疹时耳后、枕部淋巴结可肿大。本病与轻型麻疹的诊断需赖血清麻疹与风疹抗体检测予以鉴别。妇女妊娠期感染风疹病毒后，有时引起胎儿先天性心脏病或胎儿多脏器畸形(先天性风疹综合征)。我国育龄期妇女大多在儿童期得过风疹，故先天性风疹综合征罕见。目前我国已初步研制成风疹疫苗，并在局部地区小规模接种，但尚未推广。

(二) 幼儿急疹

多见于1岁以下小儿。近来报告是由人疱疹病毒6型(HHV-6)引起的。起病急，突然高热3～4d，有轻微的上呼吸道炎症症状。小儿一般情况良好，热度骤降后，全身皮肤可见红色斑丘疹，以躯干、臀部尤多，部分可融合，疹退后无色素沉着。

(三) 猩红热

为A群β型溶血性链球菌引起，多见于学龄前或学龄儿童，急起发热，咽痛伴扁桃体红肿，有时有脓性渗出物，皮疹于病后数小时至1.5d出现，全身一片猩红色皮疹，针尖大小，高出皮面，奇痒，故皮肤有抓痕。疹之间无正常皮肤。亦可有杨梅舌或口周苍白圈。疹退后皮肤和指、趾端可有明显的脱皮。

(四) 川崎病

原因尚未十分清楚，与感染有关。患儿有发热，眼结膜充血，唇干裂，有杨梅舌，口腔粘膜充血，手、足端有硬性肿胀，皮肤可见红色斑丘疹，可有颈部淋巴结肿大。恢复期出现指、趾脱皮，呈大片脱皮。典型者较易与麻疹鉴别。

(五) 药物疹

有用药病史。皮疹呈多样性，有斑丘疹、荨麻疹、疱疹或猩红热皮疹等。有发热但无卡他症状或麻疹粘膜斑，停药后皮疹逐渐消退。

(六) 肠道病毒感染

由肠道病毒的柯萨奇、埃可病毒某些型感染引起，多见于发热时出疹，伴有流涕、咳嗽、腹泻等症状。皮疹无特征性，斑丘疹、疱疹或荨麻疹等均可。部分患儿有暂时性肢体瘫痪或病毒性脑膜炎的脑脊液改变，亦可通过抗体测定与麻疹区别。

【预后】

单纯典型麻疹或轻型麻疹预后良好。营养不良、年幼、体弱、佝偻病、患有其他慢性病或免疫缺陷者易有并发症，则病情重，预后差。

【治疗】

关键在于精心护理、对症治疗和防止并发症。

(一) 一般治疗和护理

病人应隔离至出疹后5d，若有并发症者，隔离则应延长至疹后10d。病人应卧床休息，室内应经常通风，保持空气新鲜，室内湿度和温度应保持恒定，避免过凉或过热。保持口、鼻、眼的清洁，用纱布清除分泌物。供给充足的水分和富有营养易消化的食物。恢复期患者不应忌嘴，补充多种维生素。

(二) 对症治疗

高热患者可予物理降温或小剂量退热剂，以免骤然退热而致皮疹隐退出现险症。烦躁者可适当应用镇静剂，咳剧时予祛痰镇咳剂或超声雾化。体弱者可少量输全血或血浆。

(三) 中医中药治疗

若口服中药有困难时,可将透疹散(生麻黄、西湖柳、芫荽子、紫浮萍各 15g)装入布袋,置于盛器内加水煮沸,令患者在旁熏 20～30min,待药汁稍凉后用纱布外擦躯干和四肢以助透疹。此法简便、易行且显效,值得应用。

(四) 并发症治疗

麻疹并发肺炎或喉炎者可选用适当的抗生素,或超声雾化以湿化呼吸道。并发喉炎者应加用激素如氢化可的松或地塞米松,以缓解喉水肿。有喉梗阻时应给予吸氧和镇静剂。若病情进展仍有烦躁不安、吸气性呼吸困难或紫绀时,则应予气管插管或气管切开。心肌炎或心功能不全者应用能量合剂、强心剂和利尿剂等。并发脑炎者应予对症处理,包括给氧、止痉、降低颅内压、保护脑细胞等措施,防止脑疝、中枢性呼吸衰竭发生。

【预防】

防止麻疹流行和消灭麻疹的关键是提高人群的免疫力,对易感人群实施计划免疫并定期强化。

(一) 主动免疫

应用麻疹减毒活疫苗 0.35ml,皮下注射。我国规定 8 个月初种,1 年后加强,入学前再复种。血清抗体可于种后 12d 出现,1 个月后达高峰,阳转率可达 95%以上,半年后降到一定水平,维持 4～6 年。疫苗应保存在 2～10℃暗处。易感者在接触麻疹病人后 2d 内行应急接种,可减轻病情。本疫苗不良反应小,注射后可有低热或稀疏皮疹。凡有发热,急、慢性疾病,活动性肺结核,恶性肿瘤,白血病,应用免疫抑制剂,免疫缺陷病者均不应接种本疫苗。凡近 1～2个月内接受过输血、血制品者也应推迟接种本疫苗。

防止麻疹流行主要是应用本疫苗,故除做好常规免疫外,各地还应因地制宜,发现敏感人群累积在一定范围内实行普种疫苗。另外,育龄易感妇女婚前接种本疫苗,大学新生入学和新兵入伍时均应加强接种。

(二) 被动免疫

凡体弱多病或有慢性病者,接种麻疹 5d 内予丙种球蛋白肌内注射,可制止发病;5～9d 内注射丙种球蛋白能减轻症状,有效期仅能维持 3 周左右。

(三) 消灭麻疹的措施

在流行期间对传染源进行管理,应做到早发现、早隔离、早治疗。凡接触病人的易感者,应从接触后第 7 天起检疫 3 周,若曾行被动免疫者应延长检疫至 4 周。及早发现传染源进行隔离,切断传播途径,避免交叉感染,控制本病流行。

消灭麻疹在全球已提到议事日程,应采取有效的监测方法,定期进行计划免疫和加强措施,争取早日在全球消灭本病。

(林　凤)

## 第三节　水　　痘

水痘(chichenpox,varicella)是由水痘—带状疱疹病毒(*varicella-zoster virus*,VZV)引起的急性传染病,以皮肤、粘膜上分批出现的斑疹、丘疹、疱疹和痂疹并伴有较轻的全身症状为其特征。本病多见于小儿,带状疱疹多见于成人。

【病原学】

水痘—带状疱疹病毒属 α-疱疹病毒亚族，为双链的脱氧核糖核酸(DNA)型。这种有包膜的疱疹病毒至少含有5种糖蛋白。该病毒在外界环境中生活力很弱，仅对人有传染性。接种在猴或土拨鼠的初代或传代细胞培养上比接种在人类细胞上生长更好，可产生特异性细胞病变。

【流行病学】

病人是唯一的传染源，自发病前1～2d直至皮疹干燥结痂期均有传染性。主要通过飞沫和接触传染，接触传染性很强。在集体小儿机构中易感者接触后80%～90%发病，因此需尽早隔离患儿。儿童任何年龄均可感染本病，以婴幼儿和学龄前儿童发病较多，6个月以下的婴儿较少见，新生儿也可感染发病。孕妇患水痘时可感染胎儿，形成胎儿水痘综合征。使用免疫抑制剂或细胞毒药物的患者感染本病后病情严重可致死。本病全年均可发生，以冬、春季较多见。一次患病后可获得持久性免疫，极少再次得病。偶见成人患者。

【发病机制与病理】

病毒经空气传播，最初感染球结膜和上呼吸道，在鼻咽部局部淋巴结增殖4～6d后侵入血液，可能在单核—吞噬细胞中复制，并向全身扩散。感染后有时以静止状态存留于神经节，复发感染时可表现为带状疱疹。本病病变主要在皮肤的棘状细胞层，呈退行性及细胞内水肿。形成囊状细胞，核内有嗜酸性包涵体，囊状细胞或多核巨细胞裂解及组织液渗入后即形成疱疹。真皮可有毛细血管扩张和单核细胞浸润。粘膜病变与皮疹类似，但疱疹常破裂形成小溃疡。此外，尸检中发现许多脏器如食管、肝、胰、肾盂、输尿管、膀胱、肾上腺等有小灶性坏死和嗜酸性包涵体形成；肺部有广泛间质性肺炎和结节状实变区，伴多个出血灶。镜下见肺间质的渗出液主要为红细胞、纤维素及含嗜酸性小体的多核巨细胞。水痘脑炎与麻疹脑炎和其他感染后脑炎相似。

【临床表现】

**(一) 潜伏期**

10～24d，一般为13～17d。

**(二) 前驱期**

成人于皮疹出现前1～2d可先有发热、头痛、咽痛、四肢酸痛、恶心、呕吐、腹痛等症状。小儿则皮疹和全身症状多同时出现。

**(三) 发疹期**

皮疹先见于躯干、头部，逐渐延及面部，最后达四肢，其特点呈向心性分布。开始为粉红色小斑疹，数小时内变为丘疹，再经数小时变为疱疹。从斑疹→丘疹→疱疹→开始结痂，短者仅6～8h。皮疹发展迅速也是本病特征之一。水疱为2～5mm大小，基部有一圈红晕，当水疱开始干时红晕亦消退。皮疹往往很痒。疱疹初呈清澈水珠状，以后稍混浊。疱疹壁薄易破，压之无坚实感。数日后从水疱中心开始干结，最后成痂，再经1～2周脱落。水痘皮损表浅，无继发感染者痂脱后不留瘢痕。因皮疹分批出现，故在病程中可见各期皮疹同时存在。口腔、咽部或外阴等粘膜也常见皮疹，并迅速变为水疱，随之破裂成小溃疡。有时眼结膜、喉部亦有同样变化。

上述为典型水痘。轻型者皮疹不多，全身症状亦较轻。重者皮疹密布全身且可融合，甚至累及内脏(如肺部)。全身症状重，体温高。成人水痘常属重型。

不典型水痘少见，可有以下几种类型：

1. 出血性、进行性(病程长达2周以上)和播散性水痘　主要见于免疫缺陷病人或其他免疫抑制药物治疗的病人，疱疹内有血性渗出，正常皮肤上可出现瘀点及瘀斑。常因肺部受累，病死率可达9%。

2. 胎儿水痘综合征或新生儿水痘　如孕妇于产前4d以内患水痘，新生儿被感染而于5～10d时发病，易形成播散性水痘甚至导致死亡。胎儿水痘综合征表现为出生体重低、瘢痕性皮肤病变、肢体萎缩、视神经萎缩、白内障、智力低下等，容易继发细菌性感染。

3. 大疱型水痘　疱疹融合成为大疱，皮疹处皮肤及皮下组织坏死而形成坏疽型水痘。

【并发症】

一般不多见，较常见的并发症有：

（一）继发性细菌感染

包括局部皮疹化脓性继发感染、蜂窝织炎、急性淋巴结炎、丹毒、败血症等。

（二）水痘脑炎

1 000～10 000个病例中有1例，多发生在病程第3～8天，少数见于出疹前2周或出疹后3周。成人也有发病，病情轻重不一；症状和脑脊液所见与一般病毒性脑炎相仿，病死率为5%～25%。其他少见的神经系统并发症有横断性脊髓炎、周围神经炎、视神经炎等。

（三）原发性水痘肺炎

多见于成人水痘患者。轻者可无症状或只有干咳；重者有咯血、胸痛、气急、紫绀等。肺炎症状多见于出疹后2～6d，亦可见于出疹前或出疹后10d，X线检查可确诊。

（四）其他

心肌炎、肾炎、肝炎、关节炎等均少见。

【诊断与鉴别诊断】

一般病例的临床症状典型，诊断多无困难。必要时可选做下列实验室检查：①取新鲜疱疹内液体做电镜检查，可见到疱疹病毒颗粒；②在起病3d内取疱疹内液体进行细胞培养，其病毒分离阳性率较高；③血清学检查常用的为补体结合试验。水痘病人于出疹后1～4d血清中即出现补体结合抗体，2～6周达高峰，6～12个月后逐渐下降，亦可用间接IFA检测。

重症患者及并发细菌感染时，需与下列疾病鉴别：

1. 脓疱疮　好发于鼻唇周围或四肢暴露部位，初为疱疹，继成脓疱，然后结痂。无分批出现的特点，不见于粘膜处，无全身症状。

2. 丘疹样荨麻疹　系梭形水肿性红色丘疹，丘疹中心有针尖或粟粒大小的丘疱疹或水疱，扪之较硬。分布于四肢或躯干，不累及头部或口腔，不结痂，但有奇痒感。

3. 急性脑病伴内脏脂肪变性(Reye综合征)　本病不多见，仅见于儿童。一般发生在水痘恢复期，可突然呕吐，意识障碍，肝肿大伴转氨酶升高，血氨升高，血糖和脑脊液糖有时降低。肝、肾、脑有明显脂肪变性伴重度脑水肿，病死率高，需与水痘脑炎相鉴别。

4. 带状疱疹　水痘—带状疱疹病毒原发感染后常以静止状态存留于感觉神经节内，此时血液中特异抗体持续在较低水平。隐伏期后或再感染时，病毒重新复制，特异性抗体升高。疱疹沿一定的神经干经路分布，不对称，不超过躯干的中线，局部有显著的刺痛和灼热感，偶有病损播散或引起其他并发症。

【预后】

水痘的预后一般都良好。痂脱落后大多无瘢痕，但在痘疹深入皮层以及有继发感染者，

可留下浅瘢痕，通常出现在前额与颜面，呈椭圆形。重症水痘或并发重型脑炎、肺炎者可导致死亡。接受免疫抑制剂或细胞毒药物治疗者易并发水痘且病情危重。

【治疗】

(一) 对症处理

患者应隔离，发热期需卧床休息，加强护理，勤换衣被，保持皮肤清洁，防止抓破水疱引起继发感染。必要时可给服抗组胺类药物，局部涂擦消炎药或1%龙胆紫。

(二) 化学药物

阿糖腺苷或阿昔洛韦（无环鸟苷），治疗重症水痘一带状疱疹有一定效果。

(三) 免疫制剂

麻疹活疫苗治疗水痘及带状疱疹效果明显，国内已较普遍使用。水痘患者：肌内注射每日1次，儿童每次1～2ml，成人每次4ml，共1～2次。带状疱疹用1～7次，可加速疱疹干痂形成，防止新疱疹出现。

(四) 高危病人感染

病后使用干扰素或转移因子，可减轻水痘的症状，降低病死率。

(五) 可选用清热解毒凉血类中药辅助治疗

水痘一般忌用肾上腺皮质激素。因其他疾病原已服用激素的水痘患者，在情况许可时，应尽快减至生理剂量或逐渐停用。

【预防】

患者应隔离至呼吸道全部疱疹干燥结痂为止。在集体机构中，对接触病人的易感者应留验3周（可自接触后第11天起观察）。被病人呼吸道分泌物或皮疹内容物污染的空气、被服和用具应利用通风、紫外线照射、曝晒、煮沸等方法消毒。水痘痊愈期血清（水痘消失1个月内收集）仅限于体弱者或原有慢性疾病者应用。国际上对白血病等易感者已应用水痘疫苗。近年来美国由于水痘患者继发感染A群链球菌导致严重后果，已公布对易感患者使用水痘减毒活疫苗以加强预防。

(段恕诚)

## 第四节 流行性腮腺炎

流行性腮腺炎（mumps，epidemic parotitis）是由腮腺炎病毒（*mumps virus*）所引起的急性呼吸道传染病。其特征为腮腺的非化脓性肿胀、疼痛伴发热，可延及各种腺组织或神经系统及肝、肾、心脏等器官而引起相应的症状。本病好发于儿童、青少年甚至成年人中的易感者。

【病原学】

腮腺炎病毒属副粘病毒族，RNA型。该病毒具有多形性，一般呈圆球状，直径85～300nm。对物理和化学因素的作用均很敏感，乙醇和甲醇能于2～5min内将其杀灭，在紫外线照射下能迅速死亡，在低温条件下可生存1年以上。

腮腺炎病毒的核蛋白核心具有可溶性抗原（S抗原），其表面含有神经氨酸酶和血凝素糖蛋白，另具有病毒抗原（V抗原）。人感染后体内可出现相应的S和V抗体。本病毒只有一种血清型。人类是已知该病毒的自然宿主。于病程早期可自唾液、尿液、脑膜炎型的脑脊液、

血液(罕见)中分离出病毒。

【流行病学】

本病全年均可发生,以冬、春两季较多,发病呈流行或散发,在集体儿童机构或易感成人聚集的地方可呈暴发流行。国外以往每隔 7～8 年有周期性大流行的倾向,为易感人群积聚的后果。对易感者进行有计划的预防免疫后,已打破了这一流行规律。我国近十多年来流行性腮腺炎发病率持续增多,且病情较重。

传染源为早期患者和隐性感染者。自腮腺肿胀前 7d 至肿胀后 9d 均有传染性。据国外报道隐性感染者在流行时可高达 30%～50%,是造成流行的重要原因之一。

传播途径:借飞沫和密切接触传染。

上海医科大学儿科医院于 1982 年 1 月～1993 年 12 月的 12 年中共收集 38 517 例,对其中住院的 1 763 例流行性腮腺炎病例分析中以 3～6 岁发病率最高,占 63.24%;1 岁以内偶见,可能与来自母体的特异性抗体有关;11～13 岁也少见。男女之比为 2.03∶1。1 次得病后(包括隐性感染和无腮腺肿胀者在内)可获得持久免疫,再感染者极少见。

【发病机制与病理】

腮腺炎病毒侵入口腔粘膜和鼻粘膜后,大量增殖进入血循环(第 1 次病毒血症),经血流累及腮腺和其他一些器官,在其中复制,然后再次进入血循环(第 2 次病毒血症),并可侵犯第 1 次未受波及的脏器,因此可解释某些患者腮腺可始终不肿大,有的脑膜脑炎、睾丸炎可发生在腮腺肿胀之前的情况。亦有认为本病毒对腮腺有特别亲和力,进入口腔后即经腮腺管直达腮腺,在该处复制后再侵入血液累及其他脏器。本病毒有极强的接触传染性。

本病的病理特征为腮腺非化脓性炎症,颌下腺及其他腺体如睾丸、卵巢、胰腺、乳腺、胸腺、甲状腺等也可受累。腺体及其周围组织充血、水肿,间质有浆液纤维性渗出及淋巴细胞浸润。腺管上皮细胞水肿、坏死、脱落,管腔中充满坏死细胞及渗出物,使唾液中的淀粉酶排出受阻,经淋巴进入血流并从尿中排出。胰腺被累及时,血和尿中淀粉酶含量增加,有早期诊断参考价值。除各种腺体外,脑、脑膜、肝、心肌和肾脏也常被累及,临床上出现相应症状。

【临床表现】

潜伏期 14～24d,以 17～18d 最多见。多数病例无前驱期症状,而以耳下部肿大为最早表现;少数病例可有短暂(数小时至 2d)的前驱期。起病大多较急,有发热、畏寒、头痛、咽痛、食欲不振、全身不适等症状,1～2d 后即见腮腺部肿痛,并逐渐明显。此时体温可上升达 39℃,甚至 40℃。成人患者症状一般较重。腮腺肿大以耳垂为中心,向前、后、下肿大,边缘不清,触之有弹性感及轻度触痛,张口咀嚼及吃酸性食物时疼痛更甚。局部皮肤紧张发亮但多不发红,无化脓。通常先一侧腮腺肿 1～4d(偶尔 1 周以上),然后对侧也肿,肿胀于 1～3d 达高峰,再持续 4～5d 后逐渐消退,全程 10～14d。两侧腮腺均肿胀者占 70%～75%。腮腺肿胀时或肿胀前后,颌下腺和舌下腺亦可被累及。颌下腺可扪及腺体,舌下腺肿大时可见舌及颈部肿胀,严重者引起吞咽困难。腮腺四周的组织也呈水肿,可上达颞部及颧骨弓,下达颌部及颈部,甚至波及胸锁乳突肌。有时可伴胸骨前水肿,因而使面貌变形。腮腺管口(位于上颌第 2 臼齿对面粘膜上)早期可红肿,有助于诊断。

不典型病例可始终无腮腺肿胀,而以单纯脑膜脑炎、睾丸炎的症状出现,也有仅见颌下腺或舌下腺肿胀者。

【实验室检查】

（一）外周血象

白细胞计数大多正常或稍增加，淋巴细胞相对增多。有并发症时，白细胞计数可增高。

（二）血清和尿中淀粉酶

90%患者血清淀粉酶在早期有轻至中度增高，尿中淀粉酶亦增高。酶值增高程度往往与腮腺肿胀程度成正比，但也可能与胰腺受累等有关。

（三）血清学检查

1. 补体结合试验　双份血清抗体效价增高4倍以上或一次血清效价≥1∶64者有诊断意义。

2. 血凝抑制试验　双份血清效价增高4倍以上者有诊断意义。

3. 流行性腮腺炎IgM抗体增高　为近期感染的有力证据，可用补体结合试验或ELISA检测。

（四）病毒分离

从早期病人的唾液、尿、脑脊液、血中可分离到腮腺炎病毒。

【并发症】

（一）神经系统并发症

1. 脑膜炎、脑膜脑炎　为小儿患者中最常见的并发症，可发生于腮腺肿大前6～7d至腮腺肿后2周内，大多在腮腺肿后1周内出现。主要症状和脑脊液变化同其他病毒性脑膜脑炎。

2. 多发性神经炎　偶于腮腺炎后1～3周内发生。此外，尚可有暂时性面神经麻痹、平衡失调、三叉神经炎、偏瘫、截瘫、上升性麻痹等。预后多良好。

3. 耳聋　并发率低，可成为一过性或永久性完全性耳聋，所幸75%为单侧。

（二）胰腺炎

成人中约占5%，儿童中较少见。常发生于腮腺肿大后3～7d内。因腮腺炎本身可引起淀粉酶增多，因此测定血清脂肪酶值更有价值，超过正常时（正常为<160u/L）提示并发胰腺炎。

（三）生殖系统并发症

男性成人14%～35%可并发睾丸炎，多为单侧，常合并附睾炎。小儿中发生不多。女性成人中5%～7%合并卵巢炎。对生育功能的影响视生殖器受累的程度而定。

（四）肾炎

轻者仅有少量蛋白尿或血尿，重者与急性肾炎的表现及过程相同，多数预后良好。个别严重者可发生急性肾功能衰竭，甚至死亡。

（五）心肌炎

有4%～5%患者发生心肌炎，多见于病程的5～10d，严重者可致命。3%～15%仅有心电图改变而无明显临床症状，偶有心包炎。宫内感染可引起胎儿心内膜弹力纤维增生症。

（六）其他

乳腺炎、甲状腺炎、胸腺炎、血小板减少、荨麻疹、急性滤泡性结膜炎等均少见。关节炎发生率为0.44%，主要累及肘、膝关节等大关节，可持续2d～3个月，能完全恢复。多发生于腮腺肿大后1～2周内，也有无腮腺肿大者。

【诊断与鉴别诊断】

根据流行情况及接触史，以及腮腺肿大的特征，诊断本病并不困难。如遇不典型的可疑病例，可按上述实验室检查方法进一步明确诊断。

本病需与化脓性腮腺炎、其他病毒（如单纯疱疹病毒、副流感病毒等）所引起的腮腺炎、症状性腮腺肿大（如见于糖尿病、慢性肝病、营养不良以及药源性者）、颈部淋巴结炎、其他原因所致的腮腺肿大（过敏性等）以及其他病毒所致的脑膜脑炎相鉴别。

【预后】

多数良好，个别伴有严重并发症，如重型脑膜脑炎及心肌炎等必须积极抢救处理。

【治疗】

（一）一般治疗

患者需隔离，卧床休息直至腮腺肿胀完全消退，同时注意口腔清洁。饮食以流质软食为宜，忌酸性食物，保证每天液体摄入量。

（二）氦氖激光局部照射

能减轻局部胀痛，并可缩短局部肿胀时间。

（三）中医中药治疗

局部用紫金锭或青黛散调醋外敷一天数次，或金黄散、芙蓉叶各30g研末，菊花9g浸汁加蜜糖适量拌和，每天2次外敷，或蒲公英、鸭跖草、水仙花根、马齿苋等捣烂外敷，可减轻疼痛。内服以普济消毒饮方为主，随证加减。

（四）抗病毒疗法

利巴韦林有一定疗效，据初步观察干扰素可能有效。

（五）肾上腺皮质激素治疗

对重症或并发重型脑膜脑炎、心肌炎、睾丸炎等时可考虑短期应用。

（六）对症治疗

高热、头痛、呕吐等可予对症治疗。并发症按病情处理。

男性成人患者在本病早期应用己烯雌酚（乙底酚），每天3次，每次1mg口服，有可能预防睾丸炎的发生。

【预防】

及早隔离患者直至腮腺肿胀完全消退为止。接触者一般不需检疫，但在集体儿童机构中应留检3周。

（一）主动免疫

国外对腮腺炎病毒减毒活疫苗的效果早已肯定，不论单独或与麻疹、风疹病毒活疫苗联合使用，均能产生满意效果。国内近年已开展流行性腮腺炎疫苗的应用。除注射外，还可采用喷鼻或气雾吸入（在气雾室内进行），简便、易行、效果良好。处于潜伏期者亦可应急接受该疫苗，以期减轻症状。

曾有报道孕妇感染腮腺炎后可能引起胎儿畸形，也有报道早期孕妇患本病可引起流产。孕妇不宜用活疫苗。

（二）被动免疫

腮腺炎病人恢复期血清或特异性高价免疫球蛋白虽有预防效果，但不显著且保护时间仅2～3周，因此国内外很少采用。丙种球蛋白对本病一般无预防作用。

（段恕诚）

# 第五节 病毒性肝炎

病毒性肝炎(viral hepatitis)是由多种肝炎病毒(*hepatitis virus*)引起的传染病,具有较强传染性,传播途径复杂,流行面广泛,发病率较高等特点。临床上主要表现为乏力、食欲减退、恶心、呕吐、肝肿大及肝功能损害,部分病人可有黄疸和发热,隐性感染较为常见。病毒性肝炎分甲型、乙型、丙型、丁型和戊型肝炎5种。近期发现所谓庚型病毒性肝炎,其流行病学、临床经过正在研究中。急性肝炎病人大多在6个月内恢复,乙型、丙型和丁型肝炎易变为慢性,少数可发展为肝硬化,极少数呈重症经过,后者病死率高。慢性乙型、丙型肝炎与原发性肝细胞癌的发生有密切关系。

【病原学】

(一) 甲型肝炎病毒(HAV)

是一种微小RNA病毒,其形态为无包膜的20面体呈立体对称的球形颗粒,直径为25～29nm,内含单股正链RNA基因组,沉降系数33～35S,相对分子质量($M_r$)为(2.25～2.8)×$10^6$。病毒基因组已被克隆和核酸序列分析,仅有一个血清型和一个抗原体系统。HAV在体外抵抗力较强,能耐受50℃ 60min及pH3.0的酸性环境,但在100℃ 5min、氯1mg/L 30min、紫外线照射1h、甲醛1∶4 000 37℃ 72h均可灭活。

HAV在体外培养已获得成功,可在原代狨猴肝细胞、猴胚肾细胞、人肝癌细胞、人肺二倍体或成纤维细胞、羊膜细胞等多种细胞中生长、繁殖。细胞培养的HAV一般无细胞致病作用,但在人肝癌细胞中培养所得的HAV,可能有致癌基因作用,不能作为甲型肝炎抗原疫苗的制备。人体和动物实验证明,HAV主要在肝实质细胞中复制,感染后可引起血清转氨酶活性升高及肝组织病理改变。

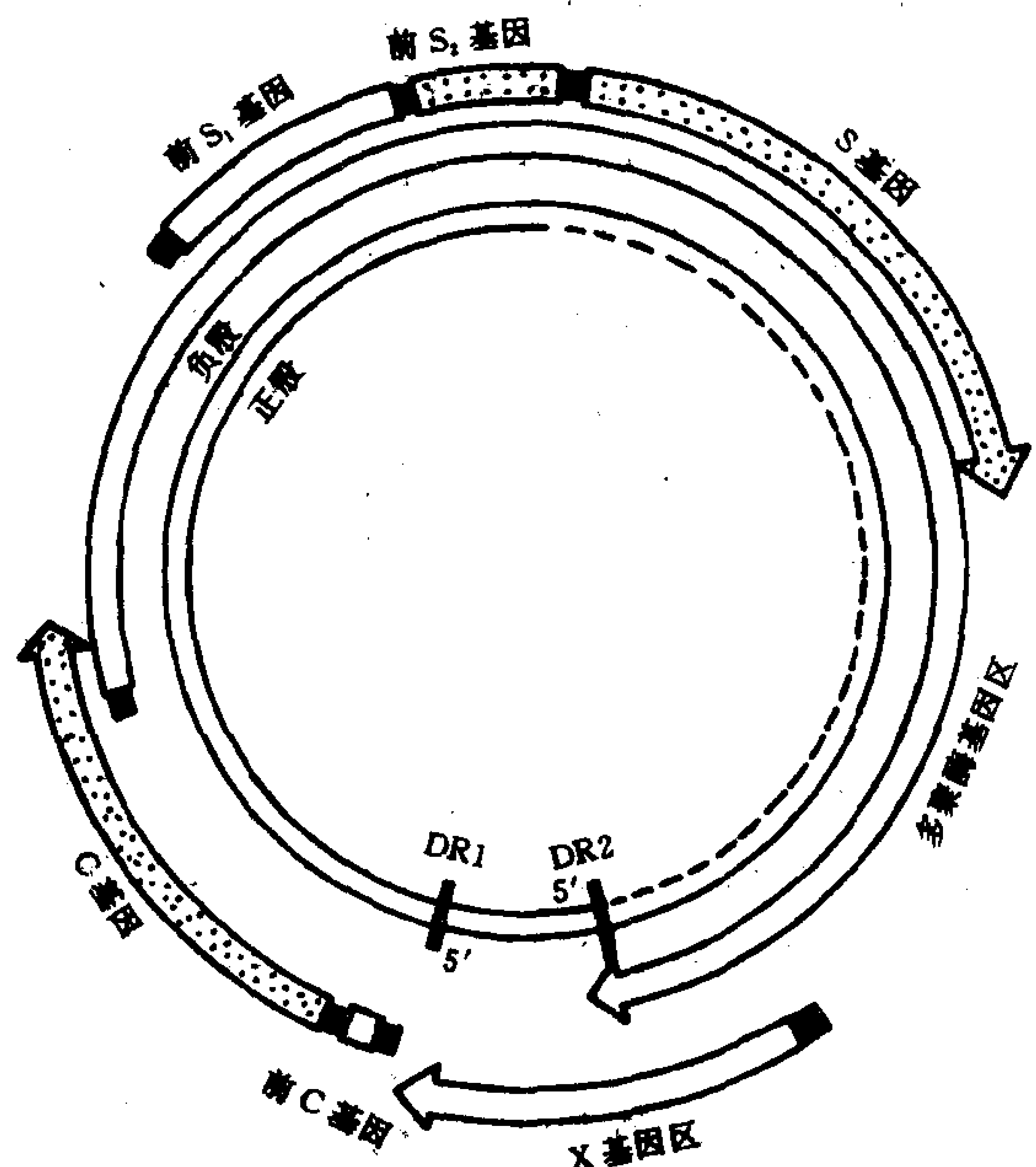


**图2-1** HBV基因组结构

注:图中黑方块标记为各基因起始点

(二) 乙型肝炎病毒(HBV)

为一种DNA病毒,直径为42nm,圆形,称Dane颗粒。其外壳和内核的抗原性有所不同,核心成分中含有DNA聚合酶、环状双股DNA、核心抗原(HBcAg)和e抗原(HBeAg),为HBV复制成分。HBV的外壳含表面抗原(HBsAg),直径20nm的为球形颗粒,最为多见;直径约20nm、长230nm的为管形颗粒。HBsAg包含了来源于同一个基因的3个包膜蛋白(即前$S_1$、前$S_2$及S)。前$S_1$基因和S基因为连续编码的多肽,称中蛋白。含前$S_1$蛋白、前$S_2$蛋白和S蛋白,称为大蛋白(见图2-1)。血清前$S_1$蛋白及前$S_2$蛋白出现较早,是传染性的标志。HBcAg和HBeAg是病毒基因组中一个单基因区的产物。HBV复制时HBcAg表达于肝细胞内,血清中检测不到游离的HBcAg,但其特异性抗体

即抗-HBc IgM 可阳性，间接表示 HBV 复制。

HBV 复制时，肝细胞和血清中可出现 HBV DNA。血清中测出游离型 HBV DNA 为传染性强的标志。慢性乙型肝炎患者在肝细胞内若有 HBV DNA 整合，是诱导肝细胞癌变的原因之一。

HBV 基因组结构(见图 2-1)中的 C 区，其第 2 个起始密码子可编码含 138 个氨基酸残基多肽，$M_r$ 约为 $2.1\times10^4$ 故称为 P21。图 2-1 中前 C 基因区的起始密码子可编码长约 167 个氨基酸残基的多肽，其 $M_r$ 约为 $2.46\times10^4$，故称之为 P25。P21 存在于 HBV 核心颗粒，即 HBcAg。P25 经加工、修饰后被分泌至患者血清中，即为 HBeAg。近期临床研究，在部分 HBeAg 阴性，而抗-HBe 阳性的乙型肝炎病人体内感染的 HBV 存在前 C 区的突变，导致该区产生一个新的终止密码子，使体内 HBV 仍在复制活跃，肝穿刺标本可见核心抗原呈胞核型及胞膜型表达。临床表现为慢性活动性或重症型经过，故对前 C 区有突变的病人，应引起临床医生的重视。

HBV 基因的聚合酶基因区，即 DNA 聚合酶合成处。该区全长 2 496bp，编码含 832 个氨基酸的多肽，此酶为 HBV DNA 生物合成所必需。HBV 有复制时，DNA 聚合酶在血清中活性升高，表示有传染性。但该酶特异性不强，在其他 DNA 核酸类型的病毒复制时，DNA 聚合酶活性亦可升高。

HBV 的 X 基因区全长 462bp，编码含 154 个氨基酸多肽，称为乙型肝炎 X 抗原。血清 HBxAg 阳性亦提示 HBV 复制和有传染性的标志。它可激活肝细胞基因组内的原癌基因(oncogene)，与原发性肝癌的发生有一定关系。

HBeAg 相应的抗体称抗-HBe，常见于 HBsAg 阳性或抗-HBs 阳性的血清中，在无症状 HBsAg 携带者中，抗-HBe 的检出率最高。携带者的年龄越大，抗-HBe 阳性率越高。过去认为乙型肝炎患者血中出现抗-HBe 阳性即表明病人已无传染性，近年来通过 HBV DNA 的检测证明，抗-HBe 阳性者血清的传染性虽明显降低，但在其血清中仍可测出少量 HBV 复制标志。曾有人发现在 45.4%(10/22)抗-HBe 阳性的无症状携带者血清中有 HBV DNA，其中 13.6%HBV DNA 含量足以使猩猩感染乙型肝炎。

(三) 丙型肝炎病毒(HCV)

是通过血行传播的一类肝炎病毒。HCV 在肝细胞内复制，其大小为 30～80nm，是带有外壳的单股正链 RNA 病毒，经 1：1 000 甲醛 37℃ 96h 处理，加热 100℃ 5min 或 60℃ 10h，其传染性消失。

HCV 结构基因分 C、M 和 E 区，相应的编码产物分别是核心蛋白、基质和包膜蛋白，病毒颗粒组装由它们参与。HCV 非结构基因分别为 NS1、NS2、NS3、NS4 和 NS5 蛋白。目前世界各地分离的 HCV RNA 以 C 基因最保守，5′非编码区次之，E 基因 3′端和 NS1 基因 5′端变异性最大(图 2-2)。

国外学者根据 HCV 基因株作了核苷酸的序列分析，从丙型肝炎病人中分出 6 株 HCV 的基因组，其中至少有 4 个是世界上公认的主要的基因型。Ⅰ型为美国原型(HCV-1)，即 HCJ1 型，为美国、欧洲的主要类型；Ⅱ型为 HCJBK、HCJ4，是日本的主要类型；Ⅲ型为 HCJ6；Ⅳ型为 HCJ7。我国大多数丙型肝炎病人血清的 HCV 基因属Ⅱ型，例如上海地区对 33 例慢性丙型肝炎血清 HCV RNA 基因分型，其中Ⅱ型占 22 例(66.6%)。

HCV 感染动物的模型已成功。当黑猩猩感染 HCV 后 2d，肝内可测出 HCV RNA，在相

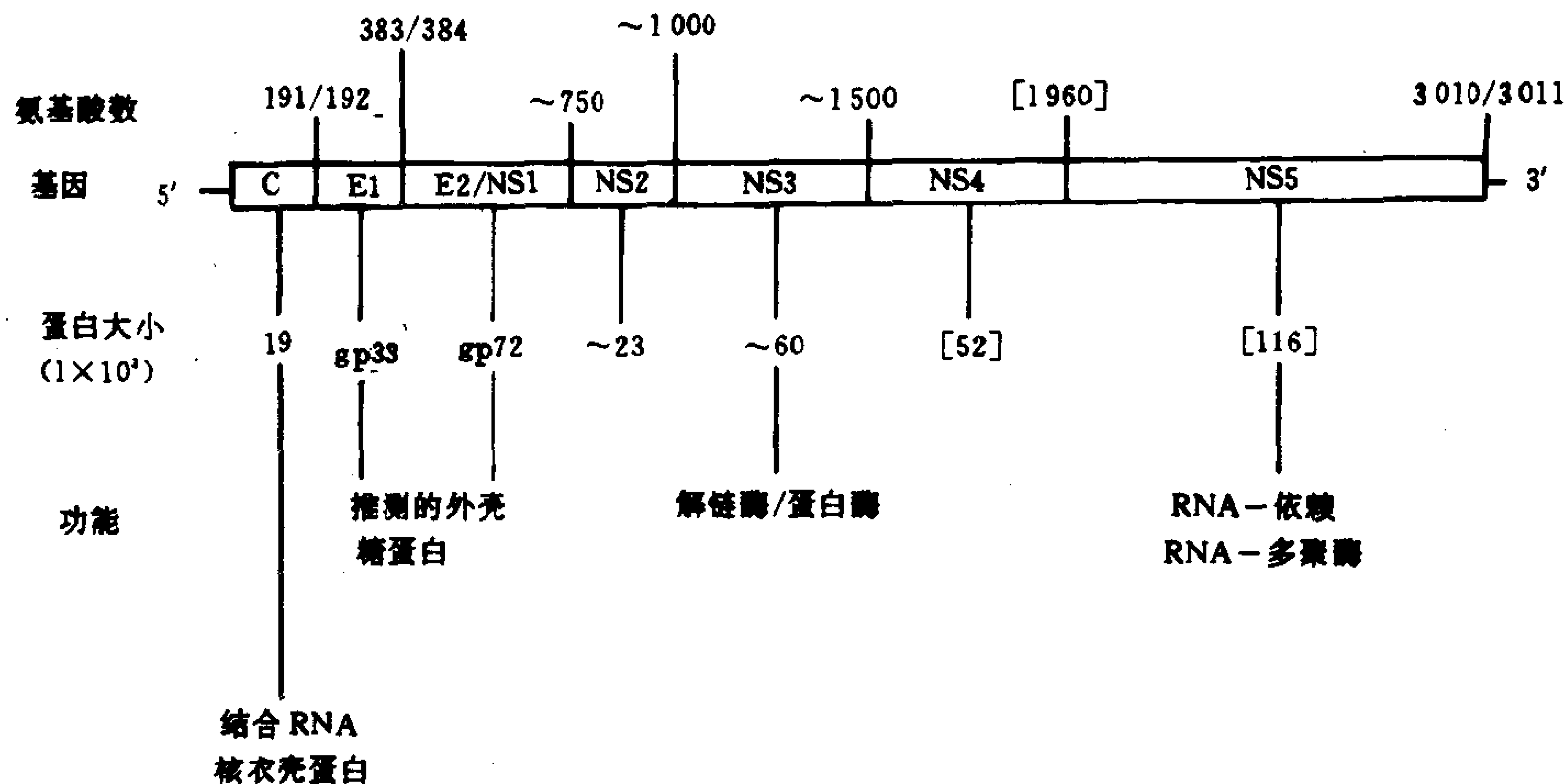



图 2-2 HCV 基因组结构

应的时间，血清中 HCV RNA 亦呈阳性反应，并与血清 ALT 升高的时间一致。抗-HCV 在血清中出现，一般在 HCV 感染后 3～8 个月才产生。以上经过对临床观察有参考意义。

（四）丁型肝炎病毒(HDV)

是一种缺陷性 RNA 病毒，它在体内繁殖必需有 HBV 同时存在。电镜下直径为 35～37nm 球形颗粒，其外壳由 HBV 的表面蛋白构成，内含有丁型肝炎抗原(HDAg)。病毒颗粒结构包括核心部分，即 HDV RNA 基因及与 RNA 相结合的 HDV 抗原，以及由 HBV 的表面抗原成分所组成的外膜(图 2-3)。

HDV 耐热，煮沸 30min 后抗原才失去活性，1%三氯醋酸及链蛋白酶可使 92%～96% HDV 失去活性。

HDV 的复制机制尚不明了，有人推测 HDV 的复制可以通过双旋转周期模式(rolling circle)复制其 RNA。

在已有 HBV 感染的黑猩猩动物实验中，接种 HDV 后 3 周，其肝内发现 HDAg，第 4 周后血清中出现 HDAg，第 9 周血清中抗-HD 呈阳性。多次接种 HDV 可见发病潜伏期进行性缩短，病情严重，易形成慢性肝炎，肝脏病变亦进行性发展。感染 HDV 的黑猩猩可在数月至数年内死亡。此外，文献报道用免疫组织化学法在土拨鼠实验性感染 HDV 后，在其肝细胞核及细胞质内可找到 HDAg，肝细胞亦出现典型的肝炎病变。血清中 HDAg 在 HDV 接种后 1～5 周出现。以上结果证明，HDV 的感染易发展为慢性肝炎，与人体 HBV 慢性感染者合并 HDV 感染易变成慢性化的临床和肝脏病理经过相符合。

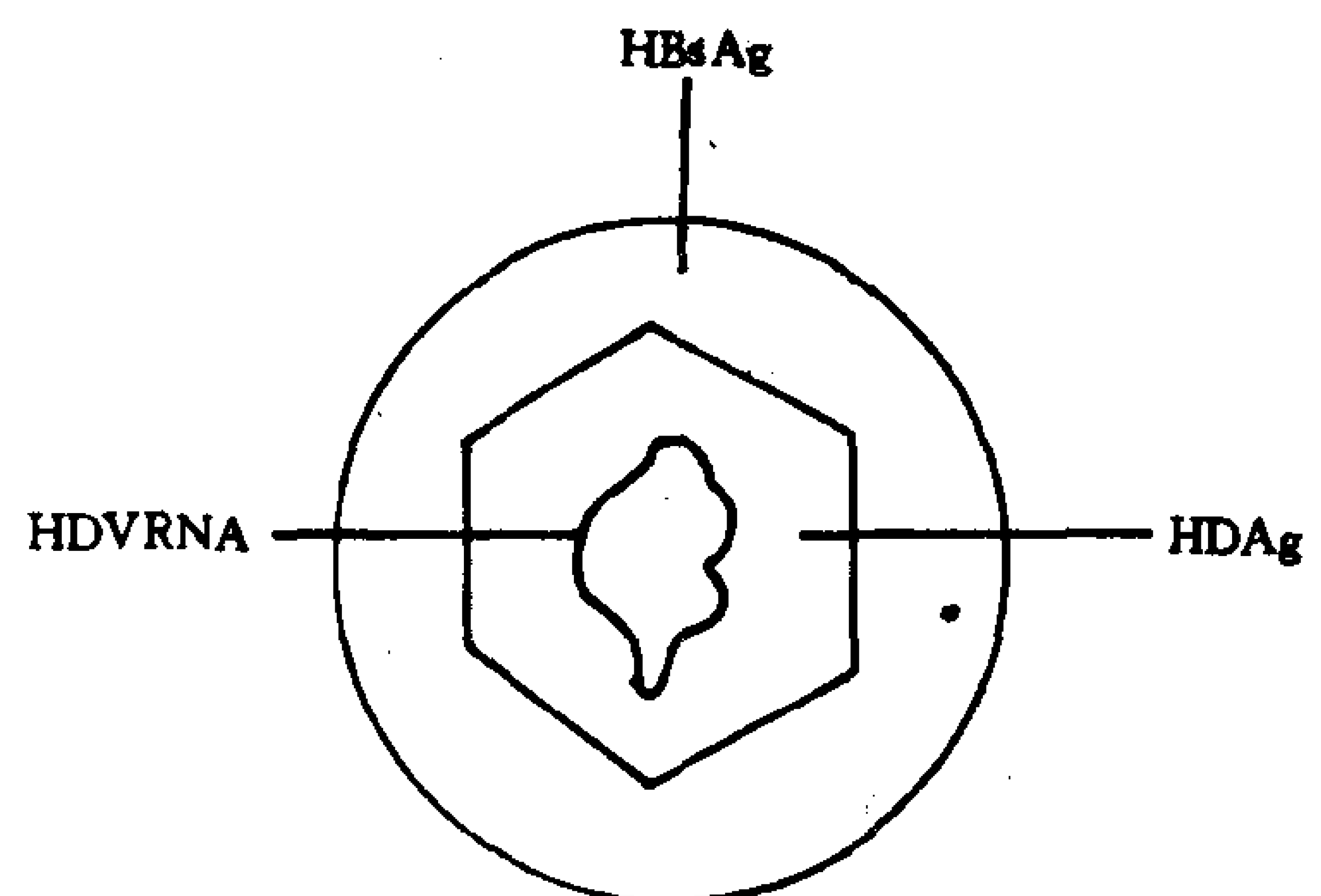



图 2-3 HDV 颗粒示意图

（五）戊型肝炎病毒(HEV)

是肠道传播的一种新型肝炎病原体，过去称为肠道传播的非甲非乙型肝炎病毒(ET-NANBV)。在病人粪便、胆汁及肝细胞中可发现病毒颗粒，其直径 27～34nm(一般为 30～

32nm)，为单股正链无包膜的 RNA 病毒，沉降系数为 183S，浮密度为 1.29g/cm$^2$，其核苷酸链长度约为 7 500 个碱基。其核苷酸靶序列对 RNase 敏感；而对 DNase 稳定。悬液中的病毒于－70℃～＋8℃极不稳定，液氮中则极为稳定。病毒抗体复合物在 4℃很易变性，对 pH 改变不敏感。

【流行病学】

（一）传染源

甲型肝炎的主要传染源是急性病人和亚临床感染者。在甲型肝炎自然史中，亚临床型或隐性感染是主要的。甲型肝炎患者自潜伏末期至发病后 10d 传染性最大，出现黄疸后 20d 始无传染性。本病不会引起 HAV 慢性携带状态，但国外文献报道，个别急性甲型肝炎患者粪便中 HAV 阳性持续时间长达 23 年之久，国内文献未见类似报道。

急性和慢性乙型肝炎患者以及病毒携带者均是本病的传染源，急性患者从潜伏期末至发病后 66～144d，其血液都有传染性。由于传染期短，作为传染源的意义不如慢性肝炎患者和病毒携带者大。根据各国人群中乙型肝炎的检测结果，估计全世界约有 2.15 亿 HBV 携带者。我国 HBsAg 携带者约占总人口的 10％，构成了重要传染源。HBsAg 阳性的慢性患者和无症状携带者，其传染性取决于 HBeAg 和(或)HBV DNA 是否阳性，若为阳性则传染性强。

丙型肝炎分布于世界各地，无明确地理界限。在西欧、美洲人群中 HCV 感染率为 0.3％～1.5％，中东地区为 5％左右。中国某市对献血员检测抗-HCV，阳性率为 7.9％(22/279)。HCV 感染率最高的危险人群为接受输血者，故慢性丙型肝炎和 HCV 或抗 HCV 阳性无症状携带者均是本病的传染源。

丁型肝炎感染遍及全球，HBsAg 携带者抗-HD 的检出率高达 30％～50％。我国某地的 111 例 HBsAg 阳性肝组织中，发现 10 例 HDV 阳性(8.9％)。HDV 感染可见于静脉药瘾者、同性恋者和血友病患者，但 HDV 必须在 HBV 感染基础上才能感染而得病。

戊型肝炎传染源主要是患者粪便污染的水源或食物，经水、食物或日常生活接触是传播本病的主要途径。1986 年 8 月～1988 年 4 月间新疆流行本病，发病患者 7.8 万余人。本病流行有明显季节性，多发生于雨季或洪水后，散发性流行的患者部分与甲型肝炎重叠发病，主要系污染食物所致。

（二）传播途径

HAV 主要从肠道排出，通过日常生活接触经口传染。经粪—口途径传播者大多呈散发性发病，通过水或食物污染引起的甲型肝炎常呈暴发流行。例如 1988 年春上海市民因食不洁毛蚶引起甲型肝炎的暴发流行，发病达 32 万人之多。

乙型肝炎主要通过血液和密切的日常生活接触而传播，输入患者或病毒携带者的血液、血浆，或采用不洁的注射器等，或注射污染病毒的生物制品，血液透析等均有感染 HBV 的危险。国内有人调查半年内有注射史的 6 950 人中，HBsAg 阳性率为 4.65％；而无注射史的 10 953 人中，HBsAg 阳性率仅 3.99％，两者在统计学上有差异。关于经口感染问题，有人认为病毒入口后必须通过消化道粘膜破溃面，如口腔溃疡、胃和十二指肠溃疡等病灶进入血液而发生感染。在消化道功能正常的情况下，经口感染乙型肝炎的机会远较甲型肝炎为低。国外在人的实验性感染中，给予 45 名“志愿者”口服乙型肝炎患者的粪便悬液，结果均未发病。流行病学调查也表明在接触粪便机会较多的清洁工人中，HBV 标志的阳性率并不比对照组

清洁工人或其他人群高。各种体液在传播乙型肝炎的作用中应予重视，业已证明 HBsAg 除存在于血清外，还可在唾液、尿液、胆汁、乳汁、汗液、羊水、月经、精液、阴道分泌物、胸腔粘液、腹水等中检得，其中唾液在传播中尤具重要意义。在急、慢性乙型肝炎患者或 HBsAg 携带者唾液中，25%～50%可检出 HBeAg。有人报告用 HBeAg 携带者混合唾液皮下注射感染 2 只长臂猿获得成功，证实了唾液的传染性。唾液污染外界环境的机会很多，口—口途径传播在流行病学上有重要意义。性接触的传播应引起重视。国外报告性接触混杂者的血清 HBV 标志阳性率比一般人群为高。

乙型肝炎的母—婴传播主要系分娩时接触母血或羊水和产后密切接触引起；但少数(约 5%)可在子宫内直接感染。HBeAg 阳性孕妇行引产或流产所获得的胎儿肝组织中曾找到 HBeAg，说明本病可通过胎盘直接传播。母血 HBeAg 阳性者婴儿的感染率达 85%～90%以上，母血 HBsAg 阳性而 HBeAg 阴性者，婴儿 HBV 感染率较低(27%～30%)。

丙型肝炎主要通过输血而引起，本病占输血后肝炎 70%～90%以上。散发性急性丙型肝炎约占 25%。输血后丙型肝炎的发生与献血员的 HCV 携带状态有关。我国某地对 588 名合格献血员，即 HBsAg 与 ALT 阴性者作了抗-HCV 检测，结果抗-HCV 阳性率为 9.35%。美国与日本的献血员抗-HCV 检出率为 1.2%～1.4%。

丙型肝炎患者的各种体液包括腹水、胸腔粘液、精液、尿及阴道分泌物等可检出 HCV。此外，同性恋以及家庭或集体生活环境中有长期接触丙型肝炎病人或 HCV 携带者的人群中，HCV 感染危险性则更大，故因密切接触的方式而传播本病亦应引起重视。

HCV 经血液制品传播亦屡见不鲜。1993 年国内文献报道，一组来自 9 个单位生产的血制品(白蛋白、丙种球蛋白、血浆等)，抗 HCV 平均阳性率为 49%左右。此事引起卫生部门的重视，自 1994 年起对献血员除检测 HBV 标志外，并检测 HCV 标志。这对过筛输血后丙型肝炎及应用血制品防止引起本病的发生起了重要作用。

有关母—婴传播 HCV 业已证实，例如在 25 名抗-HCV 阳性母亲所生的婴儿，于出生后 2～4 个月有 14 名抗-HCV 消失；但出生后 6～12 个月，其中 11 例婴儿抗-HCV 阳转，并发生丙型肝炎。

静脉药瘾和性接触亦能造成 HCV 传播。有研究报告，在 330 例性病患者中，有 4.9%血清抗-HCV 呈阳性。丙型肝炎病人的精液及阴道液中可发现 HCV RNA。本病患者唾液中 HCV RNA 的阳性检出提示日常生活接触可能传播 HCV，但概率较低。

丁型肝炎与戊型肝炎的传播途径分别与乙型肝炎和甲型肝炎相同。

(三) 人群易感性

甲型肝炎主要发生于儿童及青少年，男、女性别间无明显差别。婴儿在出生后 3 个月内血清中抗-HAV 约 60%呈阳性，主要从母体中被动获得。6 个月后抗-HAV 迅速下降，故在儿童期内易得甲型肝炎。我国 40 岁以上成人 90%～98%甲型肝炎抗体阳性，故本病成人发病率低于儿童。乙型肝炎较多发生于 20～40 岁的青壮年，HBsAg 携带状态与首次感染时年龄、感染机会、免疫状态等因素有一定关系。感染年龄越早，越易形成慢性携带者。人群中抗-HBs阳性率高的地区，常是本病高流行区。在这些地区，由于大多数人群感染过 HBV 而获得了免疫力，故临床上典型的急性乙型肝炎病人较少，常以隐匿型慢性 HBV 感染者急性发作为多见。

丙型及戊型肝炎的发病者以成人较多。现知 HCV 为波及全球的传染病，80%～90%的

输血后肝炎为丙型肝炎。过去12年中，在13个国家发生30余次肝炎流行，其中多次是水源性污染所致的暴发流行，至少有50%以上为戊型肝炎，且以成人感染占多数。

【发病机制与病理】

病毒性肝炎的发病机制颇为复杂。HAV进入人体后，形成短暂的病毒血症，一般持续7～10d，然后汇集于肝细胞内繁殖，可导致肝细胞损伤。感染后期，抗原仅局限于少数肝细胞和库普弗细胞（枯否细胞）中，最后经胆管排入肠道，随粪便排出体外。甲型肝炎很少演变为慢性。1988年上海地区发生的甲型肝炎大流行时，少数病人皮肤出现荨麻疹样皮疹，部分病人有肾功能轻度损害。故甲型肝炎的发病机制可能有免疫反应参与。例如Vallbracht等对甲型肝炎患者外周血淋巴细胞功能测定，发现本病患者外周血淋巴细胞特异性杀伤的自身皮肤成纤维细胞的细胞毒活性显著升高。另有2例甲型肝炎患者从其肝活检获取的淋巴细胞克隆，检测大部分是$CD8^+$细胞，并证明其具有特异性杀伤HAV感染肝细胞的功能。这种细胞介导的针对HAV感染肝细胞的免疫应答，很可能与急性甲型肝炎的肝损伤有关。

HBV感染人体后，所引起的肝脏和其他脏器病变，以至疾病的发生、发展并非病毒本身所致，而与人体的免疫状态有一定关系。免疫反应强烈的病人可发生急性重症肝炎；细胞免疫功能低下者，感染HBV后易演变成慢性肝炎。其发生与肝细胞膜成分的自身免疫反应有关，主要反映在（表现为）抗肝细胞膜成分抗体的出现，这些抗体可能对肝细胞有直接损伤作用，亦可由抗体依赖性细胞介导性细胞毒作用（ADCC）引起肝细胞损伤。导致慢性持续HBV感染的机制，可能包括病毒和宿主两方面因素。近期资料表明，慢性HBV感染者的肝细胞基因组有HBV DNA整合。病程愈长，整合的机会越多。肝细胞内HBV DNA的整合与原发性肝癌的发生有密切关系，HBV致病过程必须有宿主免疫细胞或抗体参与。特异性细胞免疫反应是引起乙型肝炎慢性化的重要原因之一，其中细胞毒性T细胞（$T_C$细胞）在清除肝细胞内HBV中起着主要作用。$T_C$细胞能识别表面附有病毒抗原的肝细胞，在巨噬细胞协同下，攻击肝细胞使其破坏，同时杀灭肝细胞破坏时释放的HBV。宿主细胞免疫功能低下或缺陷时，$T_C$细胞功能亦低下，以致不能消灭和清除肝细胞内的HBV。

HBV对肝外器官的损伤可表现为慢性多发性关节炎、慢性溃疡性结肠炎、肾小球肾炎、心肌炎、胸膜炎、胰腺炎、血液系统病变（如再生障碍性贫血、严重溶血性贫血、粒细胞缺乏症等）、结节性多动脉炎及血清病样综合征等。有些肝外病变作用机制尚不清楚，有些致病原因系病毒抗原—抗体免疫复合物所引起。

HCV感染后，在急性期可引起短暂病毒血症，在ALT升高之前检出HCV RNA，而抗-HCV往往要在ALT升高后数天或数月才能检出。HCV进入肝细胞内，持续存在时间较长，HCV的复制或重叠HBV感染可加剧肝脏病变。反复急性发作的丙型肝炎患者，连续肝活组织检查证实其中10%～15%伴有肝硬化病变。近期文献报道HCV感染与肝细胞肝癌的发生有密切关系。回顾性随访研究发现，从HCV感染发展成肝细胞肝癌平均约30年，其致病机制尚不清楚，因为HCV复制不经逆转录成DNA阶段，因而致癌机制可能与HBV不同。有资料表明HCV重叠HBV感染的慢性肝炎患者易演变为肝硬化，最后发展为肝细胞癌者的机会和概率会更高。

HDV感染后，在HDV表达的肝细胞多有变性改变，其周围的炎性细胞浸润很少见，间接说明HDV可能通过直接致细胞毒性作用而形成肝细胞病变。但HDV感染必须在HBV同时存在情况下发病，故在HDV阳性肝细胞周围也可见炎性细胞浸润。肝细胞病变与

HDV 感染的细胞数之间并无平行关系，故丁型肝炎的发病机制有 HBV 及 HDV 两者共同作用导致肝脏损伤结果似能解释肝细胞病变的原因。

HEV 感染人体的发病机制，大多报道认为有免疫作用参与。一组 14 例戊型肝炎患者肝组织病理检查，发现 HEV 抗原阳性肝细胞多为单个散在分布，但在肝细胞病变明显部位，可见较多淋巴细胞侵入肝细胞中。上述现象在 HEV 阳性肝细胞中尤为常见。孕妇感染本病在其死胎及新生儿肝细胞进行 HEV 抗原检测，HEV 感染阳性肝细胞数多，故孕妇患戊型肝炎时，肝功能损害明显，病死率亦高。

病毒性肝炎的基本病理变化是肝实质细胞的水肿、坏死和炎症细胞浸润等。各型病毒性肝炎的病理变化按病变轻重以及病程经过，可分为急性、慢性、重型和淤胆型肝炎。

（一）急性肝炎

1. 急性轻型肝炎　主要病变位于小叶内，表现为肝细胞肿胀（水肿），嗜酸性变，脂肪变（主要见于丙型肝炎），点状、灶性坏死，嗜酸小体、肝窦内单个核细胞浸润，窦壁细胞增生（丙型肝炎常较明显）。有的可见某种程度的小叶内胆汁淤积，肝毛细胆管内含胆栓，坏死灶及窦内有小团含色素吞噬细胞聚集。汇管区炎症在乙型肝炎时常不显著，而在其他各型比较明显。甲型、戊型肝炎时汇管区常见较多的浆细胞浸润，甲型肝炎时常可见到淋巴细胞、浆细胞浸润于肝小叶周边，甚至出现细胞脱落，类似碎屑坏死。丙型肝炎汇管区炎症较明显，有时呈滤泡样淋巴细胞聚集，小胆管上皮细胞损伤。

2. 较重型急性肝炎　组织学改变除见有中央带状坏死外，余改变同急性轻型肝炎。坏死病变可逐渐恢复，很少转为慢性。

（二）慢性肝炎

慢性肝炎病理按病变程度分为轻、中、重 3 度（见表 2-1）

1. 轻度慢性肝炎　包括慢性迁延性肝炎（CPH）、慢性小叶性肝炎及轻型慢性活动性肝炎（CAH）。G1～2，S0～2。

（1）肝细胞变性，点、灶状坏死，嗜酸小体存在。

（2）汇管区有或无炎细胞浸润，扩大，可见轻度碎屑、坏死。

（3）小叶结构完整。

2. 中度慢性肝炎　即中型 CAH。G3，S2～3。

（1）汇管区炎症明显，伴中度碎屑、坏死。

（2）小叶内炎症重，伴桥形坏死。

（3）纤维间隔形成，小叶结构大部分保存。

3. 重度慢性肝炎　即重型 CAH。G4，S3-4（见表 2-1）

（1）汇管区炎症重或伴重度碎屑坏死。

（2）桥形坏死范围广泛，累及多数小叶。

（3）多数纤维间隔，致小叶结构紊乱，或形成早期肝硬化。

（三）重型肝炎

1. 急性重型肝炎　临床表现为重型肝炎，肝细胞呈大块性（坏死面积≥肝实质的 2/3）或亚大块性坏死，或大灶性的坏死伴肝细胞的重度水肿。

2. 亚急性重型肝炎　病理学形态表现为肝细胞新旧不等的亚大块坏死（坏死面积≤50%）；小叶周边出现团块状肝细胞再生；小胆管增生，并常与增生的肝细胞移行，重度淤胆，

**表 2-1 慢性肝炎分级分期标准**

| 炎症活动度(G) | | | 纤维化程度(S) | |
|---|---|---|---|---|
| 级 | 汇管区及周围 | 小叶内 | 期 | 纤维化程度 |
| 0 | 无炎症 | 无炎症 | 0 | 无 |
| 1 | 汇管区炎症(CPH) | 变性及少数坏死灶 | 1 | 汇管区扩大,纤维化 |
| 2 | 轻度碎屑、坏死(轻型 CAH) | 变性,点、灶状坏死或嗜酸小体 | 2 | 汇管区周围纤维化,纤维隔形成,小叶结构保留 |
| 3 | 中度碎屑、坏死(中型 CAH) | 变性、坏死重或见桥形坏死 | 3 | 纤维隔伴小叶结构紊乱,无肝硬变 |
| 4 | 重度碎屑、坏死(重型 CAH) | 桥形坏死范围广,累及多个小叶,小叶结构失常(多小叶坏死) | 4 | 早期肝硬变或肯定的肝硬变 |

尤其是小叶周边增生的小胆管及小叶间胆管较为显著。

3. 慢性重型肝炎　病变特点表现为在慢性肝病(慢性肝炎或肝硬化)的病变背景上,出现大块性(全小叶性)或亚大块新鲜的肝实质坏死。

(四) 淤胆型肝炎

病变特点为肝细胞变性、坏死较轻,肝细胞质及毛细胆管内明显淤胆,肝细胞排列呈腺状结构,门管区小胆管增生明显。急性型早期炎性细胞浸润可见较多的中性粒细胞;慢性型仍以淋巴细胞浸润为主,且有碎屑、坏死等 CAH 的病理改变特点。

【临床表现】

潜伏期:甲型肝炎 2～6 周,乙型肝炎 6 周～6 个月,丙型肝炎 6～26 周。但由输血浆或血制品引起的丙型肝炎,潜伏期较短,平均 19d。临床上可分为下列各型。

(一) 急性肝炎

1. 急性黄疸型肝炎　病程 2～6 个月(甲型、戊型肝炎病程 2～3 个月,乙型和丙型肝炎病程 3～6 个月)。

(1)黄疸前期:多数起病缓慢,可有畏寒、发热。主要症状为乏力、食欲减退、恶心、呕吐、肝区胀痛、腹胀、便秘或腹泻等。有些患者出现荨麻疹、关节痛或上呼吸道症状。本期体征不显著,部分病例有浅表淋巴结肿大。于本期末小便颜色加深,继而巩膜及皮肤先后出现黄染。

(2)黄疸期:巩膜、皮肤出现黄染,1 周左右达高峰,部分病例短期内可出现肝内梗阻性黄疸的临床表现,黄疸日益加深,皮肤瘙痒,大便呈淡灰白色。肝肿大,质充实,有压痛、叩击痛。10%～20%病人脾轻度肿大。肝功能检查有明显异常。本期病程 2～6 周。

(3)恢复期:此时黄疸或其他症状逐渐减退,精神、食欲明显好转,肝、脾逐渐回缩,肝功能渐趋正常。有些病人的口苦、肝区痛、腹胀、乏力等症状迁延较久。本期病程 2～16 周,平均 1 个月左右。

2. 急性无黄疸型肝炎　本型较黄疸型为多,大多为乙型肝炎和丙型肝炎患者。起病缓慢,主要症状为乏力、食欲不振、腹胀、肝区疼痛。部分病人恶心、呕吐、头昏、头痛,亦可有发热等上呼吸道症状。多数病例肝肿大并有压痛、叩击痛,偶有脾肿大。肝功能损害不如黄疸型显著。一部分病例并无明显症状,于体检时发现肝肿大,肝功能异常或 HBV、HCV 标志阳性而确诊。本型病程长短不一,大多于 3 个月内恢复健康;但部分病例病情迁延转为慢性,见于乙型肝炎和丙型肝炎。

(二) 慢性肝炎

既往有乙型、丙型、丁型肝炎或HBsAg携带史，或急性肝炎病程超过半年。临床表现有乏力、腹胀、肝痛、纳呆等消化道症状，肝脏肿大，部分病人伴脾肿大，少数可出现肝掌、蜘蛛痣、面部毛细血管扩张等征象。临床表现为轻度、中度和重度3种类型。

1. 轻度慢性肝炎　病情较轻，症状不明显或虽有症状、体征，但生化指标仅1～2项轻度异常。本型相当于CPH或轻型CAH。

2. 中度慢性肝炎　症状、体征、实验室检查居于轻度和重度之间，本型相当于原中型CAH。

3. 重度慢性肝炎　有明显或持续的乏力、纳差、腹胀、便溏等症状，可伴有肝病面容、肝掌、蜘蛛痣或肝、脾肿大。实验室检查血清ALT反复或持续升高，白蛋白减低或白蛋白、球蛋白比例异常，丙种球蛋白明显升高。凡白蛋白≤32g/L、胆红素＞85.5μmol/L、凝血酶原活动度10%～40% 3项检测中有1项异常者可考虑为重度慢性肝炎。

（三）重型肝炎

1. 急性重型肝炎　急性黄疸型肝炎起病后10d内迅速出现消化道症状及精神神经症状（按Ⅴ度分，肝性脑病Ⅱ度以上），凝血酶原活动度＜40%而排除其他原因者，同时患者常有肝浊音界进行性缩小，黄疸急剧加深，肝功能明显异常（胆红素＞171μmol/L），并伴有昏迷前驱症状（行为反常、性格改变、意识障碍、精神异常）。

2. 亚急性重型肝炎　临床症状与急性重型肝炎相似，但病程超过10d。主要症状有黄疸进行性加深、出血倾向、腹水、肝缩小、烦躁、嗜睡、高度乏力、食欲明显减退和顽固的恶心、呕吐等。本型可因发生肝昏迷、肝肾综合征而死亡，少数发展成坏死后性肝硬化。

3. 慢性重型肝炎　临床表现同亚急性重型肝炎，但有慢性肝炎、肝硬变或HBsAg携带史。

（四）淤胆型肝炎

起病类似急性黄疸型肝炎，但自觉症状较轻，常有明显肝肿大，黄疸较深，皮肤瘙痒，大便呈灰白色。肝功能检查血清胆红素明显升高，以结合胆红素为主，表现为梗阻性黄疸如AKP、γ-转肽酶、胆固醇均有明显增高。梗阻性黄疸持续3周以上，并除外其他肝内外梗阻性黄疸者，可诊断为急性淤胆型肝炎。在慢性肝炎基础上发生上述临床表现者可诊断为慢性淤胆型肝炎。后者病程可持续数月至1年以上，大多数病人可恢复，仅少数发展为胆汁性肝硬化。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数正常或稍低，淋巴细胞相对增多，部分肝炎病人可见异常淋巴细胞，血小板减少及轻度红细胞降低。

（二）肝功能试验

1. 黄疸指数及胆红素定量试验　黄疸型肝炎的上述指标均可升高。尿胆红素、尿胆原及尿胆素均增加。正常人血清黄疸指数＜6u、血清总胆红素＜17.1μmol/L，其中结合胆红素＜3.4μmol/L。在一般急性黄疸型肝炎和慢性肝炎患者中，血清总胆红素在171μmol/L以下，黄疸一般属肝细胞性。总胆红素＞171μmol/L者多见于重型肝炎和淤胆型肝炎，后者常伴有结合胆红素的增高（常超过总胆红素的30%～50%）。黄疸型肝炎病人尿胆红素阳性，尿胆原1∶20稀释后仍阳性有诊断意义。

2. 血清酶测定　与肝细胞损害有关的酶有ALT、AST、AKP、γ-谷酰转肽酶（γ-GT）、胆

碱酯酶(ChE)及单胺氧化酶(MAO)。

(1)血清转氨酶测定:在急、慢性肝炎病情活动期血清转氨酶活性可升高,其中以ALT最为灵敏。AST有两种,一为ASTs,存在于肝细胞质中;另一为ASTm,存在于肝细胞线粒体中。当肝细胞广泛坏死时,血清中ASTm增高,故在重型肝炎时以ASTm增加为主。慢性肝炎中ASTm持续增高者应考虑为慢性肝炎中、重度患者。ALT/AST的比值可用以估计肝细胞的损害程度,病毒性肝炎时比值为0.56,梗阻性黄疸时为1.03,正常人为1.15。

转氨酶广泛存在于肝、胆、心肌、肠、胰腺、肾脏、骨骼肌等组织中,因此,很多疾病均可引起血清转氨酶活性升高,如酒精中毒性肝病、药物中毒性肝炎、胆囊炎、肝癌、心力衰竭引起的肝郁血、胰腺炎、败血症、伤寒、疟疾、出血热、钩端螺旋体病、心肌炎、心肌梗死、传染性单核细胞增多症、血吸虫病、进行性肌营养不良症、肺炎、白血病、再生障碍性贫血等数十种疾病均可引起转氨酶升高。所以必须结合临床、生化和其他检查,综合判断才能作出正确的诊断。

(2)AKP测定:儿童期AKP值明显高于成人,与骨发育生长有关。梗阻性黄疸、淤胆型肝炎患者血清中AKP可明显增高,部分慢性肝炎患者AKP亦可轻度增高,其机制尚不清楚。此外在肝癌、肝脓肿、肝肉芽肿等局部占位病变患者血清中AKP均可升高,可能与病变周围再生肝细胞合成AKP功能亢进有关。

(3)γ-GT:其诊断价值基本同AKP,优点为不受骨骼系统疾病的影响。急性肝炎时γ-GT的变动一般与转氨酶平行,但恢复较缓慢,可持续数周。慢性肝炎(中度或重度)和肝硬化活动期γ-GT可升高,淤胆型肝炎则明显增高;在肝癌、胰腺癌、胆道阻塞以及药物性肝炎等疾患中亦可增高,应予注意。

(4)ChE测定:ChE为肝脏合成的一种非特异性酯酶,肝功能有明显损害时ChE可下降,在重型肝炎该酶值$<16.67\mu mol \cdot s^{-1}/L$($<20u/ml$)常为预后不良之征。

(5)MAO测定:MAO存在于肝、肾、脑等组织中,在慢性肝炎有早期肝硬化时酶活性可增高,而慢性血吸虫病肝硬化病人的MAO值常不高。

3.血清蛋白质及氨基酸测定:血清总蛋白质包括白蛋白和球蛋白,其中白蛋白由肝脏合成,α-球蛋白及β-球蛋白也主要在肝脏合成,γ-球蛋白由浆细胞产生。肝脏发生实质性病变时,白蛋白产生减少,血中含量也有不同程度降低。肝炎时血窦内皮细胞增生,故球蛋白可增多,致白蛋白、球蛋白比例倒置,提示疾病有进入慢性期或发展为肝硬化的趋势。正常人血清总蛋白为60～80g/L,其中白蛋白为40～50g/L,球蛋白为20～30g/L,白蛋白、球蛋白比例为1.5～2.5:1。

血清蛋白纸上电泳分析可测定白蛋白与$\alpha_1$、$\alpha_2$、β、γ等4种不同的球蛋白百分比。肝功能受损时血清蛋白电泳大致变化规律如下:急性肝炎时$\alpha_1$和$\alpha_2$球蛋白开始增加,以后迅速减少或消失,白蛋白逐渐减少。慢性肝炎(中度或重度)时γ-球蛋白增加,白蛋白显著减少。肝硬化及部分慢性肝炎(中度或重度)患者出现低白蛋白血症。白蛋白<25g/L时,多数病人可出现腹水。白蛋白值越低,预后越差。

检测血浆中支链氨基酸(BCAA)与芳香族氨基酸(AAA)的比值,可反映肝实质功能障碍情况。正常人BCAA/AAA比值为3～3.5,有肝昏迷的重型肝炎患者BCAA/AAA比值常<2。

目前尚缺乏能反映肝纤维化程度的指标。近期研究几种标志可能对早期肝硬化诊断有

参考意义。检测项目有血清透明质酸、Ⅲ型胶原前肽(PⅢP)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)、层粘蛋白及脯氨酸肽酶(PCD)等。

4. 凝血酶原时间测定:凝血酶原时间明显延长,常示病情严重,有发展为重型肝炎的可能。慢性肝炎和肝硬化病人的凝血酶原时间常有轻、中度延长。

(三) 特异性抗原、抗体检测

1. 甲型肝炎抗原、抗体检测　采用固相酶标间接法可检测抗-HAV,但技术操作复杂,现已不常应用。目前诊断甲型肝炎最可靠的方法是检测血清中抗-HAV IgM,急性期病人发病第1周即可阳性,持续数周后效价下降,于3～6个月后转阴。血清中抗-HAV IgG在急性肝炎恢复期出现阳性。对甲型肝炎病程早期应同时检测抗-HAV IgM及抗-HAV IgG,而在恢复期时抗-HAV IgG出现阳性,仍可确诊为HAV的感染。

2. 乙型肝炎抗原、抗体的检测　目前认为乙型肝炎患者体内HBV复制的标志有HBcAg、HBeAg、HBV DNA、DNA聚合酶活性4项。抗-HBc IgM、抗-HBC高效价阳性亦提示体内有HBV复制。急性乙型肝炎HBV标志动态变化如下:①HBsAg效价由高到低,消失后抗-HBs阳转;②急性期抗-HBc IgM效价高(>1∶5 000),而抗-HBc IgG阴性。慢性乙型肝炎急性发作,血清抗-HBc IgM和抗-HBc IgG均阳性,并伴有HBV感染标志阳性。慢性HBsAg携带者血清HBsAg持续阳性6个月以上,而临床无任何症状和体征,肝功能亦正常。

3. 丙型肝炎抗原、抗体的检测　血清抗-HCV阳性,HCV RNA阳性或肝内HCV RNA阳性为急性丙型肝炎诊断依据。慢性丙型肝炎患者血清抗-HCV阳性,血清和(或)肝内HCV RNA阳性,临床表现慢性肝炎的经过。

4. 丁型肝炎抗原、抗体的检测　HDV为缺陷病毒,依赖HBsAg才能复制,可表现为HDV、HBV同时或重叠感染。

(1)急性HDV、HBV同时感染:急性肝炎患者除急性HBV感染标志阳性外,血清抗-HD IgM阳性,抗-HD IgG低效价阳性或阴性;血清和(或)肝内HDAg、HDV RNA阳性。

(2)HDV、HBV重叠感染:慢性乙型肝炎病人或慢性HBsAg携带者,血清HDV RNA和(或)HDAg阳性,或抗-HD IgM和抗-HD IgG高效价阳性,肝内HDV RNA和(或)HDAg阳性。

慢性丁型肝炎患者血清抗-HD IgG持续高效价,HDV RNA持续阳性,肝内HDV RNA和(或)HDAg阳性。

5. 戊型肝炎抗原、抗体的检测　急性期本病患者抗-HEV IgM阳性,抗-HEV IgG出现较早,故两者同时阳性可确诊为急性戊型肝炎。采用斑点杂交法或PCR检测血清和(或)粪便HEV RNA为阳性。目前国内检测抗-HEV IgM的试剂和方法尚未标化,故单项抗-HEV IgM阳性者不能贸然确诊本病。

(四) 免疫学检查

1. 细胞免疫功能测定　常用方法有白细胞移动抑制试验(LMI)、白细胞粘附抑制试验(LAI)、淋巴细胞转化试验、玫瑰花结形成试验及自然杀伤(NK)细胞、Tc细胞、ADCC等功能的测定,以上试验能大致反映肝炎病人的细胞免疫功能状态。急性肝炎活动期和慢性肝炎患者的细胞免疫功能大多低下,当病情趋向恢复或应用免疫调节药物治疗后,细胞免疫功能可恢复。故细胞免疫功能测定对肝炎发病机制和疾病预后估计、药物疗效考核,具辅助性参

考意义。

2.体液免疫测定：检测项目有血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM、IgE 等)、免疫复合物、补体(C3、C4 等)、自身抗体[抗平滑肌抗体、抗甲状腺抗体、抗-LSP(抗肝细胞特异性脂蛋白)和抗-LMA(抗肝细胞膜抗原等)]及类风湿因子(RF)等。以上项目测定对慢性肝炎(中、重型)诊断有参考意义。

（五）肝脏病理检查

急性肝炎以炎症、变性、坏死为主，纤维化不明显；慢性肝炎除炎症、坏死外，有不同程度纤维化，甚至发展为肝硬化。对肝穿刺标本需作连续切片，除常规 HE 染色外，作网状纤维染色显示肝内纤维化程度，同时作免疫组织化学染色。有条件的单位根据需要可开展原位杂交及原位 PCR，以助确定病原及病毒复制状态。

【诊断与鉴别诊断】

肝炎的诊断必须综合流行病学资料、症状、体征及实验室检查等加以分析而确定，必要时可作肝穿刺病理检查。各型病毒性肝炎的病原学检查还需依靠甲、乙、丙、丁、戊型肝炎的抗原、抗体检测作出诊断。

本病应与可引起血清转氨酶或胆红素升高的中毒性肝炎、胆囊炎、传染性单核细胞增多症、钩端螺旋体病、流行性出血热、脂肪肝、阿米巴肝病等相鉴别。淤胆型肝炎应与肝外梗阻性黄疸(如胰头癌、胆石症等)和肝内淤胆性疾病(如肝内胆管炎、胆管泥沙样结石、原发性胆管型肝癌及肝管硬化症等)相鉴别。

【并发症】

慢性肝炎[中度和(或)重度]常并发肝外多脏器损害的病症，如慢性肾小球肾炎、慢性多发性关节炎、慢性溃疡性结肠炎、桥本甲状腺炎、脉管炎、皮肌炎、心肌炎、胸膜炎及干燥综合征(Sjögren 综合征)等。此外，急性病毒性肝炎尚可并发再生障碍性贫血，重型肝炎可并发急性坏死性胰腺炎等。少数甲型肝炎患者于病后并发肝炎后综合征的后遗症状，甲型肝炎重叠乙型肝炎或乙型与丙型肝炎同时感染常产生严重临床症状，应予以重视。

【预后】

急性肝炎患者预后大多良好，尤其是甲型和戊型肝炎，一般于病后 3～6 个月内痊愈，很少发展为慢性。乙型肝炎和丙型肝炎患者发展为慢性者，大多呈隐匿性经过，首次出现临床症状时，常被误认为“急性肝炎”，经随访这些患者大多为慢性肝炎。慢性肝炎中型和重型患者预后较差，易发展为肝硬化。重型肝炎预后尤差，病死率达 70%以上，幸存者可发展为坏死后性肝硬化。

慢性乙型肝炎和丙型肝炎与原发性肝癌的发生有密切关系。从病理学观察发现，原发性肝癌患者的肝病理切片中，80%以上伴有结节性肝硬化的改变，且多数是从慢性乙型和丙型肝炎(中型和重型)发展而来。肝癌患者肝组织中 HBsAg 检出率达 75%，血清中抗-HCV 阳性率为 70%，因此减少慢性肝炎的发生，对降低肝癌的发病率具有重要意义。

【治疗】

（一）一般原则

大多数肝炎病人经过适当的休息，合理的营养即可以恢复健康。根据病情适当选用中西药物治疗有助于病人恢复。过多用药反会增加肝脏负担，有害无益。

（二）药物治疗

1. 急性肝炎的治疗　急性病毒性肝炎为一种自限性疾病，若能早期作出诊断，适当休息注意营养和给予一般支持治疗，多数病例在3～6个月内能自愈。对临床症状重笃的急性肝炎患者，宜静脉给于高渗葡萄糖液、维生素C、肝泰乐等药物或加用清热利湿（茵陈蒿汤加减）中药治疗，但不能盲目应用糖皮质激素（如泼尼松、地塞米松、琥珀酰氢化可的松等）。Launay等曾报道1 805例急性肝炎患者分两组进行药物治疗观察，其中911例应用激素治疗，余894例仅用维生素类一般药物作为对照。经18～24个月随访，发现激素治疗组患者病情复发及演变为慢性肝炎者较对照组为多。故目前大多学者认为激素对急性肝炎的治疗有弊无利，应引起临床医师重视。

2. 慢性肝炎的治疗　本病目前尚缺少特效治疗，由于本病的发病原理可能与病毒株毒力、受感染肝细胞的数量和患者免疫系统的效应等因素有一定关系，故应用广谱抗病毒药物和调整机体免疫功能的药物治疗本病可能有较好的作用。

（1）抗病毒药物的应用

1）干扰素：为一种糖蛋白，$M_r$ 为2万～9万，平均5万。干扰素不被免疫血清中和，无抗原性，但有种族特异性，即人细胞产生的干扰素只对人有保护力。干扰素由人体白细胞、成纤维细胞及致敏淋巴细胞所产生，依次产生α-干扰素、β-干扰素和γ-干扰素，以α-干扰素抗病毒作用最强。近10年来国内外已应用健康人白细胞来源的干扰素基因克隆和表达的基因工程干扰素，又称重组α-干扰素。美国FDA于1986年首先批准的人重组干扰素-$\alpha_2$a、$\alpha_2$b型已投放市场，目前已有50多个国家和地区采用重组α-干扰素治疗慢性肝炎（乙型和丙型肝炎）。我国于1993年首先应用国产重组α-干扰素（γIFN-$\alpha_1$b）治疗慢性病毒性肝炎等疾病，于1996年已被国家列入准字号产品，其不良反应小，疗效与国外产品相仿。干扰素的作用机制在于阻断病毒繁殖和复制，但不能进入宿主细胞内直接杀灭病毒，而是与细胞膜接触并在细胞内产生一种特殊蛋白即抗病毒蛋白（AVP），后者可抑制病毒mRNA信息的传递，从而制止病毒在宿主细胞内繁殖。干扰素并能与肝细胞表面的特异性受体相结合，使细胞内2′，5′-寡腺苷酸合成酶（2′，5′-AS）和蛋白激酶的活性增加。2′，5′-AS可促使2′，5′-寡腺苷酸合成增加，继而使内源性RNA激活，后者可降解病毒。此外上述蛋白激酶活性增加，可介导真核启动因子（eIF-2）α亚单位的磷酸化，此物的磷酸化可阻断病毒细胞的蛋白合成。干扰素又有免疫调节作用，它能增加巨噬细胞的吞噬功能，从而可消除病毒，防止病毒进入肝细胞。干扰素可直接作用于B细胞，抑制其产生抗体，使肝炎病人免疫机制中的体液免疫亢进受到抑制，从而可使肝细胞病变得到修复。干扰素能清除肝细胞表面的HBV，系它能增强感染细胞膜上组织相容抗原-I（HLA-I）的合成所致，HLA-I与病毒蛋白（如HBcAg）一起作为靶抗原，易为Tc细胞和NK细胞所识别、结合并溶解受病毒感染的肝细胞，最后使病毒清除，但有时会使肝细胞同时受到损害，引起肝功能异常，故临床在应用干扰素期间发现部分病人血清ALT升高，可能系上述干扰素所致的免疫反应。

干扰素治疗慢性乙型肝炎的剂量通常为3Mu（300万u）隔日肌内注射（或深部皮下注射），4～6个月为一疗程。慢性丙型肝炎治疗方法：3Mu～6Mu隔日肌内注射，6～12个月为一疗程。干扰素对慢性乙型肝炎的近期疗效为40%～50%，远期疗效约30%（对病毒清除疗效）。对急性丙型肝炎（输血后肝炎）愈早治疗，HCV RNA阴转率愈高（完全应答率即CR可达60%左右）。慢性丙型肝炎应用干扰素治疗的疗效与其病毒基因类型有关。国外报道HCV RNA的基因Ⅰ型和Ⅲ型疗效较佳，Ⅱ型的疗效较差（HCV RNA转阴率28.07%）。

2)阿糖腺苷(ara-A)及其衍生物:ara-A 在体内转化为阿糖腺苷一三磷酸腺苷(ara-ATP),后者能抑制 DNA 聚合酶和核苷酸还原酶,从而抑制病毒复制。剂量为每天 10 mg/kg,4 周为一疗程。本品需作静脉注射,用 5%~10%葡萄糖液 1 000ml 稀释。主要副作用有:全身关节酸痛、肌痛,偶尔有白细胞减少。国产单磷酸阿糖腺苷(ara-AMP)为 ara-A 衍生物,作用机制同 ara-A。本品可作肌内注射,应用方便,剂量为每天 10mg/kg,用 5d,以后改为每天 5mg/kg,用 23d,总量为 165mg/kg,每天分 2 次肌内注射。本品对慢性乙型肝炎病人 HBV 复制标志抑制率为 30%~66%,但停药后复发率高。

3)阿昔洛韦(无环鸟苷):本品对各种 DNA 病毒具有抑制作用。阿昔洛韦在细胞内能转变为具有抗病毒活性的三磷酸无环鸟苷,后者具有抑制病毒 DNA 聚合酶和中止病毒 DNA 链延伸的作用。其对病毒 DNA 聚合酶的抑制作用较对宿主细胞 DNA 聚合酶者强 10~30 倍,约 3 000 倍的抑制病毒增殖浓度才能抑制宿主细胞的生长。因此,它有明显的选择性抑制病毒 DNA 合成作用,对机体的毒性极低。剂量为每天 10~15mg/kg,加于 10%葡萄糖 500ml 中作静脉滴注,2~4 周为一疗程。本品适用于慢性乙型肝炎。主要副反应有恶心、呕吐、皮疹、白细胞减少等,停药后即自愈。

4)磷甲酸钠:为一种新抗病毒药,能抑制逆转录酶,对慢性乙型肝炎病人血清 DNA 聚合酶亦有抑制作用。国外报道 8 例暴发型乙型肝炎在综合治疗基础上加用本品,结果 6 例存活,但以后未再有类似报道。应用剂量为每天 0.16mg/kg,加于葡萄糖液中静脉滴注,2 周为一疗程。

5)利巴韦林(病毒唑):本品为化学合成的三氮唑核苷,对 DNA 及 RNA 病毒核酸均有抑制作用。剂量为每天 15mg/kg,加于葡萄糖液中静脉滴注,总疗程 1~2 个月。文献报道本品对慢性乙型肝炎 HBeAg 转阴率达 45%左右,治疗期间未见明显不良反应。

6)聚肌胞(聚肌苷酸、聚胞苷酸,polyI:C):对清除 HBeAg 和降低 DNA 聚合酶活性似有一定疗效。本品为干扰素的诱导剂,在体内诱生干扰素的量与其用药量有关。文献报告用聚肌胞治疗 20 例慢性乙型肝炎,剂量每天 2~40mg/kg 时,治疗后 14 例患者血清中可检出干扰素,最高效价为 32u/ml。当聚肌胞每天剂量减至 0.1~1.0mg/kg 时,血清中干扰素含量仅 5u/ml。动物实验亦证实本品能促进小鼠体内巨噬细胞的功能,剂量为隔日肌内注射 4mg,3~6 个月为一疗程。本品无严重不良反应,开始用药时少数病人可有低热。

(2)免疫调节剂的应用:调整机体免疫功能的药物有胸腺肽、胸腺肽 α、免疫 RNA、转移因子、云芝多糖、左旋咪唑、香菇多糖、白细胞介素-2(IL-2)、自身 LAK 细胞及猪苓多糖联合乙型肝炎疫苗疗法等,临床疗效尚不肯定,但以上免疫调节剂联合抗病毒药物(如干扰素等)治疗,能提高 HBV 阴转率。如国内资料报道,对 252 例慢性乙型肝炎患者应用自体 LAK 细胞回输并加用中药小柴胡汤及小剂量 α-干扰素治疗,结果 HBeAg 近期阴转率达 75%。

(3)中西医结合治疗:中西医结合治疗并非单纯用 1~2 种西药加些中草药或中成药作为本法治疗手段。中西医结合治疗本病如能采用"洋为中用、古为今用"的方针,将中西医的精华有机地结合起来,取其精华,弃其糟粕,应用辩证论治的方法,才能提高对本病的疗效。国内开展该方面工作已取得成效的有冬虫夏草、刺五加、板蓝根、双花等组成的方剂治疗慢性乙型肝炎病人,HBeAg 阴转率达 41.2%。又如山豆根注射液(肝炎灵)、苦参素注射液、华蟾素注射液、猪苓多糖注射液、茵栀黄注射液以及甘草甜素制剂(强力宁、甘利欣)等对降酶、退黄以及对病毒标志阴转均取得一定疗效,但大多缺乏严格对照和肝脏病理资料,检测试剂

亦不统一，故所得结论科学性欠强。以上存在的问题，急需及时加以改进，以对我国独有的中西医结合治疗方针和方法，得到应有的发展和发扬。

3. 重型肝炎的治疗　应及时采取下列措施：①避免诱发肝昏迷的一切因素，如限制蛋白质摄入量在20g/d以下，忌用增高血氨的药物。②保证足够的热量及维生素，对不能进食者可静脉滴注葡萄糖液，成人250～300g/d，每天输液总量1 500～2 000ml，有条件者可输白蛋白、新鲜血浆。③控制继发感染：对有继发细菌感染，如胆道、腹腔、泌尿道、肠道、肺部感染等，可根据感染部位、致病菌种类以及有无肾功能损害等选用β-内酰胺类（青霉素类或头孢菌素类）以及甲硝唑类抗菌药物。④肝昏迷的治疗：降血氨用精氨酸10～20g或谷氨酸钠、钾各20～40ml、乙酰谷氨酰胺1g加于10%葡萄糖液500ml静脉滴注。BCAA/AAA比例<2.5者可用复方支链氨基酸250ml静脉滴注，每天1～2次；⑤出血的处理：肝细胞合成凝血因子减少所致的出血可用凝血酶原复合物400u加入5%葡萄糖液250ml静脉滴注，每周3～4次，并用维生素$K_1$ 20～30mg肌内注射或稀释后静脉滴注，每天1次。由胃粘膜病变或食管、胃底血管破裂出血者，可用立止血、善得定等新型止血剂治疗。⑥肝昏迷伴脑水肿、脑疝的治疗：可给20%甘露醇250ml于30min内快速静脉滴注，亦可加用利尿剂。⑦肝肾综合征：可给多巴胺扩张肾动脉，也可用较大剂量利尿剂[呋塞米（速尿）、布美他尼（丁尿胺）等]。⑧改善微循环：可用654-2、丹参注射液等。⑨促肝细胞生长素（HGF）：治疗重型肝炎有一定疗效，每天用量100～200mg加于10%葡萄糖液250～500ml静脉滴注。⑩纠正低血糖，低钾及水、电解质的紊乱。最后必须指出重型肝炎的病死率很高（70%左右），至今尚无特效疗法，治疗本病关键在于早期诊断，早期采取积极治疗措施，并防治“一高”（高血氨）、“二低”（低血糖、低血钾）、“三紊乱”（消化道功能紊乱、神经精神系统功能紊乱、胺代谢紊乱）、“四并发症”（出血、继发感染、脑水肿、肝肾综合征）的发生，如此可望提高本病的存活率。

**【预防】**

应采取以切断传播途径为重点的综合性预防措施，如加强卫生宣教，饭前便后洗手，食堂、餐厅实行分食制。防止医院内交叉感染，采用一次性注射器。对手术器械、五官科器械及各种内镜进行严格消毒。加强输血及血制品的管理，对献血员必须严格进行健康检查，对其血标本必须检测HBV、HCV的各种标志，用敏感的方法严格筛选。

保护易感人群，阻断母—婴传播可用乙型肝炎疫苗及高效价乙型肝炎免疫球蛋白（HBIg），对新生儿即刻皮下注射乙型肝炎疫苗20～30μg，以后于第1个月、第6个月分别皮下注射20～30μg。或出生后先应用HBIg 3ml肌内注射，于出生后1个月、2个月、7个月各注射乙型肝炎疫苗1、2、3次。对甲型肝炎流行地区，特别是高发病地区的学龄前儿童宜注射甲型肝炎疫苗。丙型肝炎疫苗及基因工程重组疫苗正在研制或已获得成功，为预防乙型肝炎和丙型肝炎提供了新的武器。

（郭祥惠）

## 第六节　脊髓灰质炎

脊髓灰质炎（poliomyelitis）俗称小儿麻痹症，是由脊髓灰质炎病毒（*polioviruses*）引起的急性传染病。常见特征是发热、咽痛、肢体疼痛。部分病例可发生分布不规则的弛缓性瘫痪，常多见于小儿。60年代以来采用了国产口服脊髓灰质炎糖丸活疫苗，使本病的发病数大大

减少，但在边远地区仍有散发。为达到世界卫生组织(WHO)提出全球消灭脊髓灰质炎的目标，我国在消灭脊髓灰质炎方面的努力已初见成效。

【病原学】

病原体属微小RNA病毒属(picornaviridae)的肠道病毒(enterovirus)，直径为26～36nm，系无包膜的20面体、中心为单链式RNA。按抗原性不同，可将此病毒分为3种血清型：Ⅰ型、Ⅱ型及Ⅲ型，型间偶见交叉免疫。脊髓灰质炎病毒生活力很强，能抵抗胃酸，可耐受乙醚、乙醇和胆盐。在水和牛奶中可生存百余日，粪便中可维持更久。此病毒耐冷，在低温下可长期存活(－70℃)。60℃ 30min才灭活，煮沸及紫外线能很快致死。各种氧化剂都能使病毒死亡(臭氧、过氧化氢、高锰酸钾等)，2%碘酊可迅速灭活。一般饮水或下水道消毒中所采用的氯浓度不足以灭活，在pH3～10时相当稳定。组织培养可分离病毒，在猴肾上皮细胞、HeLa细胞、人胚肾、人羊膜细胞均能增殖。与其他肠道病毒，如柯萨奇病毒、埃可病毒等为同属，在肠道内可互相排斥。

【流行病学】

(一) 传染源

人类是脊髓灰质炎病毒的唯一自然贮存宿主。病人及无症状带病毒者是本病的传染源，后者对本病的散布和流行起重要作用。

(二) 传播途径

发病1周内自患者鼻咽分泌物排毒，故病初3～5d可通过飞沫传播。粪便中排毒不仅量多且自起病开始可持续3～6周，少数长达3～4个月，故粪—口为本病的主要传播途径。污染的双手、用品、玩具、衣服及苍蝇等均可成为传播媒介。

(三) 人群易感性

人群对脊髓灰质炎病毒普遍易感，感染后可获得对同型病毒的持久免疫力。抗体能经胎盘及初乳传给新生儿，故4个月以内的婴儿很少得病。4个月～5岁的小儿发病率高。年长儿大多呈隐性感染。成人大多已具有免疫力。自广泛采用疫苗后，本病发病年龄有推迟趋势。

(四) 流行特征

本病在世界各国都有，多见于温带地区，终年散发，以夏、秋季节为多，热带则四季相似，普种疫苗地区发病率大大降低。流行时以隐性感染及无瘫痪的轻症为多。在儿童中瘫痪病例与隐性感染的轻型病例之比为1∶60～1∶1 000。自1988年WHO提出2000年消灭脊髓灰质炎的目标以来，1994年全球已有6个地区无脊髓灰质炎病例发生，它们是南美、西欧、中欧、北非、东南非、中东及西太平洋地区。

【发病机制与病理】

(一) 发病机制

脊髓灰质炎病毒经口进入人体后，主要在局部淋巴组织如扁桃体、咽壁淋巴组织、肠集合淋巴结等处增殖，并在局部排出病毒。此时患者无症状，但可刺激机体产生特异性抗体，并阻止病毒增殖，形成隐性感染。部分患者的病毒自局部淋巴组织进入血循环，导致病毒血症，播散至一些非神经组织，如呼吸道、肠道、心、肾、胰、肝等，并在淋巴组织中继续增殖，引起前驱期症状。如机体产生特异性中和抗体，则疾病停止发展，表现为顿挫型感染。如病毒的毒力强且量多，或体内抗体不足以中和病毒，则病毒可随血流经血脑屏障侵犯中枢神经系统，出现瘫痪前期症状。若病毒量多，毒力又强，神经组织病变严重，则进入瘫痪期，出现各种类

型的瘫痪症状。体液免疫对本病的发展起主要作用。

许多因素如肌肉疲劳、受凉、创伤、手术、局部刺激、预防注射，均可能促使瘫痪发生。免疫力低下和缺陷可增加对本病的易感性。脊髓灰质炎减毒活疫苗(OPV)口服后发生相关性脊髓灰质炎，就是与机体的免疫缺陷有关。

（二）病理

脊髓灰质炎病毒具有嗜神经毒性，可侵犯大脑、中脑、延脑、小脑及脊髓，临床常见以脊髓受损最重。腰段及颈段的前角细胞损害为多，严重者可累及脑干中枢和脑神经运动神经核。大脑皮质的病变较轻，且多限于运动区。镜检可见神经细胞胞质内染色体溶解，严重者细胞核浓缩、细胞坏死，最后被吞噬细胞清除。周围组织充血、水肿，血管周围单核细胞浸润。神经细胞病变程度和分布决定临床上有无瘫痪、瘫痪范围及程度。长期瘫痪的肌肉、肌腱、骨骼及皮下组织均见萎缩。急性期软脑膜上可见散在炎性病灶，脑脊液可有炎性改变。偶见局灶性心肌炎，间质性肝炎和肝、肾及其他脏器的充血和混浊、肿胀。

【临床表现】

潜伏期一般为5～14d，但亦可短于5d，长可达35d。

临床症状轻重不等，以轻者为多。多数无症状，如早期产生特异性抗体则呈隐性感染。出现症状者发热的高低，神经系统损害的部位、范围、程度等也不相同。病程大致可分为前驱期、瘫痪前期、瘫痪期、恢复期和后遗症期5期。

（一）前驱期

起病大多以发热开始，体温可达38～39℃，伴食欲不振、恶心、呕吐、腹泻、腹痛、全身不适等症状，或有咽痛、咳嗽、流涕等上呼吸道症状，亦可有多汗、烦躁不安等，但神经系统无明显异常。经过1～4d，大多数患者热退，症状消失。症状终止在此阶段者称为顿挫型。

（二）瘫痪前期

本期可紧接前驱期热退后出现，也可发生于热退后1～6d，体温再次上升，以双峰热型进入本期。此类病例见于10%～30%患儿。另有不少病例无前驱期，一开始就是瘫痪前期。患儿除发热外，同时出现兴奋，多汗，肢体疼痛，感觉过敏，拒抱，哭吵，面颊潮红，头痛及颈、背肌肉疼痛；起坐时以上肢向后支撑躯干，呈特殊的三角架体态。偶尔由兴奋转入嗜睡，但神志大多清醒。体温多在39℃左右，偶可高达40℃，很少发生惊厥。可出现颈部阻力及克氏征、布氏征阳性，此时脑脊液多有改变。一般患儿经3～4d热度下降，症状消失，迅速恢复而痊愈，表现为无瘫痪型。少数患儿在本期末出现瘫痪而进入瘫痪期。

（三）瘫痪期

一般在瘫痪前期的第2～4天发生瘫痪，偶尔可早至第1天，晚至第7天出现。呈双峰热者瘫痪往往在第2峰开始后1～2d内发生。瘫痪可突然发生或先有短暂肌力减弱。轻症仅1～2d后就不再进展，一般病例在1～3d内相继出现不同部位的瘫痪，并逐渐加重，随着体温下降瘫痪就不再继续发展。根据瘫痪的部位及范围，可分以下几种类型。

1. 脊髓型　此型最多见，常累及四肢肌群、膈肌、肋间肌、颈肌、腹肌、脊肌、腰肌等，呈弛缓性瘫痪，肌张力低下，腱反射减弱或消失。瘫痪肌群分布很不规则，亦不对称，可累及任何肌肉或肌群。因脊髓病变在颈、腰段为重，故常见四肢瘫痪，尤以下肢为多见，其次为上肢。近端大肌群如三角肌，胫前肌等较远端手、足小肌群受累为重。当颈、背肌肉受累时头不能竖直。背部、腰部肌肉瘫痪时不能起坐和翻身等。根据瘫痪程度不同可分为6级：0级(完全瘫

痪)、肌肉刺激时无任何收缩现象;Ⅰ级(次全瘫痪),肌腱或肌肉见收缩或触之有收缩感,但不引起动作;Ⅱ级(重度瘫痪),肢体只能在平面上移动,不能向上抬举;Ⅲ级(中度瘫痪),可以向上抬举,但不能承受任何压力;Ⅳ级(轻度瘫痪),可向上抬举,并能承受一定压力;Ⅴ级,肌力完全正常。

若颈、胸段脊髓受损严重引起膈肌和肋间肌瘫痪而影响呼吸运动时,则出现呼吸浅速、咳嗽无力、声音低微、讲话断续、鼻翼扇动等。体检时可见胸廓扩张受限或双手按压上腹胸廓不能扩张,提示肋肌瘫痪。如吸气时上腹内凹或双手紧束胸部,患儿气促缺氧加剧,提示膈肌瘫痪,并可在X线透视下见到吸气时横膈上抬的反常运动。

偶见肠与腹肌瘫痪而引起便秘、腹胀及腹壁反射消失;膀胱肌瘫痪则发生尿潴留和尿失禁。

如脊髓后角及脊神经根受累,则可出现感觉紊乱。

2. 脑干型(或球型)　系中脑、桥脑及延髓等部位的病变引起脑神经麻痹,常见第Ⅶ对脑神经受损,表现为中枢性面瘫:不能闭目、口角歪斜。第Ⅹ、Ⅻ对脑神经受损,则发生软腭、咽部及声带麻痹,病人发音沙哑、带鼻音、呛咳、吞咽困难或自鼻腔返流,痰液积聚咽部,随时可发生窒息。体检可见软腭不能上提,悬雍垂歪向健侧,咽后壁反射消失,伸舌时偏向患侧。第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对脑神经受损时眼球转动发生障碍。

延髓腹面网状组织外侧病变时,呼吸中枢发生损害,患者呼吸节律不规则,双吸气、屏气,甚至呼吸停顿、紫绀缺氧、烦躁不安,进而神志昏迷,出现呼吸衰竭。病变在延髓腹面网状组织内侧时,血管运动中枢发生障碍,患者出现脉搏细弱、心律不齐、心音低钝、血压下降、四肢湿冷、皮肤呈花纹状,呈现循环衰竭,可致心搏停止。

3. 脑型　患者烦躁不安、震颤、嗜睡、惊厥,重者昏迷,出现病理反射,可发生痉挛性瘫痪。

4. 混合型　上述数型并存,以脊髓及脑干型同时出现为最多见。

### (四) 恢复期

常见于瘫痪后1～2周。急性期过后瘫痪肌功能逐渐恢复正常,一般从肢体远端开始,腱反射也逐渐恢复。最初3～6个月恢复较快,此后速度减慢,重者常需12～18个月甚至更久才能恢复。

### (五) 后遗症期

某些受损害的肌群因神经元损伤严重,功能不能恢复,肌肉萎缩,导致顽固性瘫痪,成为后遗症。由于病变肌肉挛缩,肌体失去平衡,还可以发生躯干或肢体各部位畸形。骨骼发育受损如脊柱的侧凸或前凸,足马蹄状内翻,导致跛行,甚至不能站立等。

## 【并发症】

继发性支气管肺炎、吸入性肺炎为主要并发症。此外有心率增快或血压偏高,少数有心电图异常,提示有心肌损害。尿潴留者易并发尿路感染。长期卧床不起者骨骼萎缩脱钙,可并发高血钙症及泌尿道结石。

## 【实验室检查】

### (一) 外周血象

白细胞总数基本正常。早期及继发感染时可增高,分类以中性粒细胞为主。急性期血沉可以增快。

（二）脑脊液检查

瘫痪前期脑脊液检查有助于诊断，多数患者脑脊液清澈或略混浊，压力稍高，细胞数稍增，一般为(50～300)×$10^6$/L 或更高。早期以中性粒细胞为主，以后则以单核细胞为多。热退后细胞数常迅速降至正常，糖和氯化物大多正常，蛋白常增高且持续较久呈细胞、蛋白分离现象，有时发病后第 2～3 周才出现蛋白增高。少数患者脑脊液可始终正常。

（三）病毒分离

起病早期可从患者鼻咽部、血液、脑脊液和粪便中分离到病毒。粪便中的病毒自潜伏期起至瘫痪期可存活 3～6 周，甚至更长。

（四）血清学检查

特异性抗体在第 1 周末即可很快升高，尤以特异性 IgM 上升更快。可用血凝抑制试验、酶标、中和试验和补体结合试验等方法进行检测，其中以中和试验和补体结合试验最为常用。双份血清效价有 4 倍以上增高者可确诊。补体结合试验特异性高，常作为临床确诊依据。中和抗体持续时间最长，中和试验由于对型的特异性，也仍被广泛使用。

【诊断与鉴别诊断】

流行季节当地有脊髓灰质炎发病，未曾服过脊髓灰质炎糖丸的小儿出现多汗、烦躁、发热、感觉过敏、咽痛、肌张力减退、腱反射减弱至消失等症状应疑为本病。前驱期应与上呼吸道感染、急性胃肠炎、消化不良等鉴别，瘫痪前期应与各种病毒性脑膜炎、化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、乙型脑炎等鉴别。瘫痪期弛缓性瘫痪的出现有助于诊断，但需与以下疾病鉴别。

1. 感染性多发性神经根炎　一般在上呼吸道感染症状以后出现，为弛缓性瘫痪，呈上行性、对称性，伴有感觉障碍。脑脊液中蛋白量特别高，而细胞数并不显著增加。瘫痪可恢复，后遗症少，此病大多发生在大龄儿童。

2. 白喉后瘫痪　患儿有发热，咽部、扁桃体、软腭充血渗出形成灰白色假膜，不易擦掉，用力拭抹易引起出血。伴有全身中毒症状，软腭麻痹，10%～20%伴发肢体肌群瘫痪，见于病程第 3～4 周。患者血象多数升高，但脑脊液正常。取假膜涂片或细菌培养易获白喉杆菌，此病极少见。

3. 坏血病　因长期缺乏维生素 C 引起。起病缓慢，患儿软弱，倦怠，易激动。由于维生素 C 缺乏，使胶原纤维形成障碍，造成出血和骨骼的变化。因小腿肿痛可出现假性瘫痪，即两下肢外展、小腿内弯、不愿移动。四肢长骨的 X 线检查可为本病作出诊断。

4. 家族性周期性麻痹　较为少见，常突然发作，无发热。瘫痪进展迅速，呈对称性，可遍及全身。发作时血钾低，补钾后瘫痪迅速恢复但可复发，常有家族史。

5. 其他病毒感染所引起的瘫痪　如柯萨奇、埃可病毒感染等。临床不易鉴别，确诊有赖于病毒分离和血清学检查。

【预后】

经疫苗广泛接种后本病发病率显著下降。即使发病病情也减轻，病死率很低。未经接种的流行地区，脊髓灰质炎有瘫痪者的病死率一般在 5%～10%，大多与呼吸障碍有关。

发热持续不退常预示可能发生瘫痪。体温的高低、症状的轻重、脑脊液细胞数的多少与瘫痪的发生及严重程度无关。早期诊断，及早隔离休养，避免不必要的刺激、损伤、手术等或能减轻瘫痪的发展。

瘫痪肌肉恢复早晚与神经病变的程度有关，一般在瘫痪静止后 1 个月内恢复。如神经细

胞已坏死的肌纤维功能不可能恢复，则可由未受损肌群代偿。病后1～2个月内肌力恢复最快。2～3个月内无进步者往往发生肌肉萎缩，患肢瘦小。6个月后仍不恢复者成为后遗症。面、腭、咽、肠及膀胱的瘫痪易完全恢复，恢复期的积极治疗可减少后遗症的发生。

【治疗】

（一）急性期的治疗

本病无特效治疗。急性期治疗包括对症处理、支持疗法和并发症治疗。

1. 前驱期及瘫痪前期　卧床休息极为重要，即使无严重症状也应静卧。早期休息可减少瘫痪的发生或减轻其程度。尽量避免肌内注射或手术，细致的护理和密切观察病情发展十分重要。发热、多汗者注意水、电解质平衡及充分的营养。肌痛和四肢颈背强直者可予以局部温湿热敷。静脉注射50%葡萄糖液，加维生素C 1～2g，可减轻神经组织水肿。

2. 瘫痪期　瘫痪肢体应注意护理，避免外伤受压，置于舒适的功能位置。如下肢瘫痪时关节应略屈曲，下垫气袋或小枕头。用支架防止手、足下垂或置于功能体位。在瘫痪静止后适用地巴唑、加兰他敏等促进神经肌肉传导的药物。

有呼吸障碍时，必须区分发生原因，积极进行抢救。

（1）延髓型麻痹：患者吞咽困难，咽喉部分泌物潴留阻塞呼吸道，但呼吸运动、节律无异常。此时应清除咽喉部分泌物，保持呼吸道通畅：①体位引流，患者右侧卧位或俯卧，抬高床脚10°～20°，或将腰胸部垫高，头低脚高位；②随时用导管抽吸口咽部分泌物；③必要时施行气管切开术；④抗菌药物防止肺部感染。

（2）呼吸肌（肋间肌、膈肌）瘫痪：患者呼吸浅速，鼻翼扇动，惊恐不安，但呼吸节律规则，无吞咽困难，应及早采用人工呼吸器。

（3）呼吸中枢麻痹：患者呼吸节律不规则，给予呼吸中枢兴奋剂，严重者可经鼻插管或应用人工呼吸器。

应随时纠正电解质紊乱，维持酸碱平衡，积极维护心血管系统的正常功能。

（二）恢复期及后遗症期的治疗

当体温下降至正常，肌痛消失，瘫痪停止发展后，即可采用针灸、推拿、功能锻炼、理疗等促进肌力恢复。并可穴位注射活血化瘀药物，穴位刺激结扎疗法等均能促进瘫痪肌肉的恢复。瘫痪时间长伴畸形者可施行矫形手术。

【预防】

（一）主动免疫

灭活疫苗（inactivated polio vaccine，IPV）于1953年由Salk介绍，称Salk疫苗，效果肯定，因不含活病毒故对免疫缺陷者也十分安全。但此种疫苗需要多次注射接种，且免疫效能及免疫持久性均不如OPV，故在我国未采用。

OPV是1962年由Sabin等研制，称Sabin疫苗，系用猴肾细胞培养多次传代，无神经毒性的活病毒制成糖丸，分Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型脊髓灰质炎病毒的单价活疫苗，也有几型混合的多价活疫苗。过去用的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型单价疫苗分别为红色、黄色、绿色。Ⅱ、Ⅲ型混合的双价疫苗为蓝色，三型混合的多价活疫苗为白色糖丸。目前世界范围内均采用白色多价疫苗口服。婴儿于出生后2个月时口服1粒，相隔1个月再服1粒，共3次，即为全程免疫。为加强免疫效果，在1、2、7岁时各加服1粒。宜在冬、春季服用，以期夏、秋季流行时已获保护，并免受其他肠道病毒感染的干扰。忌用热开水送服，以免将疫苗中的病毒灭活失去作用，口服后减毒活疫

苗可在易感者肠道组织中繁殖，局部产生分泌型IgA，体内产生同型中和抗体。国外服丸时间为生后2个月时口服1次三价混合疫苗，其后每隔4～8周服1次，共3次。在后，1岁半左右再服1次，4～6岁又加强服1次。为了在全球消灭脊髓灰质炎，我国已采用以下策略：①维护高水平的常规免疫覆盖率；②在全国免疫日时给口服活疫苗以作为补充的免疫手段；③发展有效的监测系统，监测每一例急性弛缓性麻痹病例；④在高危地区开展强化免疫。

口服疫苗一般无不良反应，偶有轻度发热、腹泻。遇有急性发热，患有严重佝偻病，活动性结核病以及心、肝、肾的急、慢性疾病患者暂不宜服疫苗。对免疫低下或缺陷者宜用灭活疫苗。减毒活疫苗可于－20℃保存2年，2℃～10℃时保存5个月，20℃时为12d。

（二）被动免疫

未服过疫苗与患者有密切接触的幼儿，可用丙种球蛋白肌内注射，0.2～0.5ml/kg或者胎盘球蛋白6～9ml，每天1次，连用2d，免疫力可维持3～6周。

（朱启镕）

## 第七节　流行性乙型脑炎

流行性乙型脑炎（epidemic encephalitis B，简称乙型脑炎），是乙型脑炎病毒（*encephalitis B virus*）引起的经蚊媒传播的急性传染病，流行于夏、秋季，多见于儿童。临床上有急性发热，出现不同程度的中枢神经系统病变症状，病后常留有后遗症。自我国广泛应用乙型脑炎疫苗后，在大部分地区发病率明显下降，病死率显著降低至原来的1/10～1/5。

【病原学】

乙型脑炎病毒属披盖病毒科中黄病毒属，为B群虫媒病毒。直径为20～30nm，呈球形。电镜下见此病毒含有RNA的核心、脂蛋白的包膜以及含糖蛋白的表面突起部分。表面突起部分中有血凝素。现已能用阴离子清洁剂（十二烷基磺酸钠聚丙烯酰胺）从病毒体内分离出3种蛋白质，即$V_1$、$V_2$、$V_3$。$V_3$为糖蛋白，与包膜相连接。$V_2$在病毒颗粒内部，$V_1$可能在病毒表面。乙型脑炎病毒为嗜神经病毒，在细胞质内繁殖，对温度、乙醚及酸类均敏感。高温100℃ 2min或56℃ 30min即可灭活，对低温和干燥的抵抗力大，用冷冻干燥法在4℃冰箱中可保存数年。病毒能在小鼠脑内传代，在鸡胚、猴肾及HeLa细胞中生长及繁殖，在蚊体内繁殖的适宜温度为25～30℃。已知自然界存在着不同毒力的乙型脑炎病毒，而且毒力受到外界多种因素的影响可发生变化。

本病原体于1935年在日本发现，1938年我国也分离出乙型脑炎病毒。

【流行病学】

（一）传染源

人和动物，特别是家畜、家禽都可作为传染源。人感染乙型脑炎病毒后，发生短暂的病毒血症，血中病毒数量不多，故人不是重要传染源。人感染后显性与隐性感染之比为1∶1 000～2 000。因极大部分人系隐性感染，使乙型脑炎的临床发病多呈散发性。

猪的感染率为100%，血内病毒效价高达1∶1 000，病毒血症期3～7d。因猪的更新率快，故是乙型脑炎的主要传染源。猪感染高峰期比人类的流行高峰早1～2个月，目前以观察猪自然感染的动态，作预测乙型脑炎流行的根据。马、牛、驴的感染率均达90%以上，但其血中病毒水平低，易感幼畜有限，故非主要扩散宿主。此外鸡、鸭、鹅均能感染乙型脑炎病毒。

（二）传播途径

蚊虫是乙型脑炎的主要传播媒介，通过叮咬将病毒感染人及动物。三带喙库蚊是同种蚊科中传播乙型脑炎病毒最强的蚊种。国外研究能自13种蚊体中分离出乙型脑炎病毒，其中90%自三带喙库蚊中分离得到的。蚊虫吸血后，乙型脑炎病毒在其肠道内繁殖，然后向前移行至唾液腺增殖，可增加5万～10万倍，且在唾液中保持较高浓度。蚊受感染后10～12d即能传播乙型脑炎病毒。已证实乙型脑炎病毒经蚊卵传代，并可自羽化幼蚊中分离出来。蚊虫是乙型脑炎病毒的长期储存宿主，亦可带病毒越冬。此外，受感染的候鸟、蠛蠓、蝙蝠也是越冬宿主。

（三）流行特征

乙型脑炎分布在以亚洲为主的东南亚地区，如中国、日本、朝鲜、越南、缅甸、印度、马来西亚、菲律宾等国家。前苏联远东地区及太平洋一些岛屿也有本病发生。在热带区如印度南部、斯里兰卡及马来西亚，蚊虫一年四季繁殖，故全年有散发病例。在温带区，乙型脑炎呈季节性流行。我国流行季节为7、8、9的3个月。除新疆及西藏外，乙型脑炎的疫区甚广，与三带喙库蚊的分布范围有关。目前，每隔若干年出现一次小的流行。影响流行的因素有人群免疫水平、蚊虫密度、季节消长情况（气温和雨量与本病流行有密切关系）、猪及家禽的乙型脑炎病毒血症出现情况以及病毒的毒力。

60%～70%的患者是10岁以下儿童，其中以2～6岁组发病率最高。母亲传递的抗体对婴儿有一定保护作用。近年来，由于儿童及青少年广泛接种疫苗，故成年人和老年人的发病相对有所增加，且病死率也高。但全国总的发病率有较大幅度的下降，改变了过去大流行的发病模式。

【发病机制与病理】

当人体被带乙型脑炎病毒的蚊虫叮咬后，病毒经皮肤毛细血管进入血循环。发病与否主要取决于人体的免疫力及其他防御功能，病毒的数量及毒力对发病也起一定作用，且对易感者临床症状的轻重有密切关系。机体应激免疫力强时，只形成短暂的病毒血症，病毒很快被中和及消灭，不进入中枢神经系统，但可获得终身免疫力。如受感染者免疫力低，感染的病毒量大及毒力强，则病毒可经血循环通过血脑屏障侵入中枢神经系统，在神经细胞内繁殖，引起脑实质变化。

本病病变范围较广，从大脑至脊髓均可受侵犯，其中以大脑、中脑、丘脑的病变最重。大脑顶叶、额叶、海马回受侵显著，脊髓的病变最轻。

肉眼可见软脑膜充血、水肿，脑沟变浅，脑回变粗。病理变化主要有下列几方面：

1. 细胞浸润和胶质细胞增生　脑实质中有淋巴细胞及大单核细胞浸润，常聚集在血管周围，形成“血管套”。胶质细胞呈弥漫性增生，在炎症的脑实质中游走，起吞噬及修复作用。有时聚集在坏死的神经细胞周围形成结节。

2. 血管病变　脑实质及脑膜血管充血、扩张，有大量浆液性渗出至血管周围的脑组织中，形成脑水肿。血管内皮细胞肿胀、坏死、脱落，可形成栓塞，血循环受阻，局部有淤血和出血。微动脉痉挛，使脑组织微动脉供血障碍，引起神经细胞死亡。

3. 神经细胞病变　神经细胞变性、肿胀及坏死，尼氏小体消失，核溶解，细胞腔内出现空泡。严重者在脑实质形成大小不等的坏死软化灶，逐渐形成空腔或有钙质沉着。坏死软化灶可散在脑实质各部位，少数融合成块状。神经细胞病变严重者常不能修复而引起后遗症。

本病病理变化主要在中枢神经系统，严重病例常累及其他组织及器官，如肝、肾、肺间质及心肌。随病变的轻重程度，临床上出现相应的症状。

【临床表现】

潜伏期一般为10～15d，可短至4d，长至21d。大多感染后无症状或症状较轻，仅少数病人出现中枢神经系统症状，表现为高热、意识变化、惊厥等。典型的病程可分为下列4期。

## 一、临床分期

### （一）初热期

病初3d即病毒血症期，起病急，无明显前驱症状。有发热、神萎、纳差或有轻度嗜睡。儿童可诉头痛，婴幼儿可出现腹泻。体温一般在39℃左右，持续不退。此时神经系统症状及体征常不明显而误为上呼吸道感染。少数患者出现神志淡漠、激惹或颈项轻度阻力。

### （二）极期

病程3～10d，体温升高达40℃以上并持续不退直至极期结束。全身症状加重，出现明显的神经系统症状和体征。患者意识障碍加重，由嗜睡转入昏迷，可出现惊厥。重者惊厥反复发作，甚至进展成肢体强直性瘫痪。昏迷程度加深，浅反射可减弱或消失，深反射先亢进后消失。颈项强直、脑膜刺激症状明显，也可出现锥体束症状及四肢不自主运动。患者均有不同程度的脑水肿，引起颅内压增高。轻度颅内压增高的表现为：①面色苍白、剧烈头痛、频繁呕吐、惊厥、血压升高、脉搏先加速后减慢；②早期神志清楚但表情淡漠，并迅速转入嗜睡、恍惚、烦躁或谵妄；③呼吸轻度加深、加快。重度脑水肿的表现为：①面色苍白，反复或持续惊厥，肌张力增高，脉搏转慢，体温升高；②意识障碍迅速加深，呈浅昏迷或深昏迷；③瞳孔忽大忽小，对光反应迟钝，眼球可下沉；④出现各种异常呼吸，极重型病例可进展至中枢性呼吸衰竭，甚至发生脑疝。

大多数患者经3～10d极期病程后，体温开始下降，病情逐渐好转，进入恢复期。

### （三）恢复期

此时患者体温逐渐下降并恢复正常，意识障碍开始好转，昏迷患者经过短期的精神呆滞或淡漠而渐转清醒。神经系统病变体征逐渐改善而消失。重症乙型脑炎患者因脑组织病变严重，需1～6个月时间才逐渐恢复。此阶段的恢复期症状可表现为：①中枢性发热，低热持续不退；②植物神经系统功能紊乱，表现为多汗、失眠、面色渐呈潮红、常有叹息；③神志痴呆，反应迟钝，精神及行为异常；④失语或特别多话；⑤吞咽困难；⑥肢体强直性瘫痪或出现不自主运动；⑦癫痫样发作。经过积极治疗，轻者大多能恢复。半年后，上述症状仍不能恢复者称为后遗症。

### （四）后遗症

乙型脑炎患者中有5%～20%留有后遗症，与乙型脑炎病变轻重有密切关系。后遗症主要有意识障碍、痴呆、失语及肢体瘫痪等，如予积极治疗也可有不同程度的恢复。昏迷的后遗症患者长期卧床，可并发肺炎、褥疮、尿路感染，部分患者最后死亡。癫痫样发作后遗症有时可持续终身。

## 二、临床分型

### （一）轻型

患者神志始终清醒，但有不同程度的嗜睡，一般无惊厥，少数儿童有高热、惊厥的表现。体温为38～39℃，头痛及呕吐不严重，可有轻度颈项强直及轻度脑膜刺激症状。多数在1周

左右恢复，一般无后遗症。轻型中枢神经系统症状不明显者临床上常易漏诊。

（二）普通型

体温常在 39～40℃，有意识障碍如昏睡或昏迷，头痛，呕吐，脑膜刺激症状明显，腹壁反射和提睾反射消失，深反射亢进或消失。可有一次或短暂数次惊厥，伴轻度脑水肿症状。病程 7～14d，无或有轻度恢复期神经精神症状，一般无后遗症。

（三）重型

体温持续在 40℃或更高，神志呈浅昏迷或昏迷，烦躁不安，常有反复或持续惊厥。瞳孔缩小，对光反射存在，可有定位症状或体征，如肢体瘫痪等，偶有吞咽反射减弱。患者均可出现重型脑水肿症状。病程常在 2 周以上，昏迷时间长者脑组织病变恢复慢。部分病人留有不同程度后遗症。

（四）极重型

此型患者于初热期开始体温即迅速上升，可达 40.5～41℃或更高，伴反复发作难以控制的持续惊厥，于 1～2d 内进展至深昏迷，常有肢体强直性瘫痪。临床上有重度脑水肿的各种表现，可进一步发展为呼吸衰竭、循环衰竭，甚至发生脑疝，病死率高，存活者均有严重后遗症。

极重型乙型脑炎因脑实质炎症、缺氧、脑水肿、脑疝、低血钠脑病等引起中枢性呼吸衰竭，其中以脑实质病变为主要原因。延脑呼吸中枢病变后，可迅速出现中枢性呼吸衰竭，表现为呼吸节律不规则、双吸气、叹息样呼吸、中枢性换气过度、呼吸暂停、潮式呼吸及下颌呼吸等，最后呼吸停止。当发生中枢性呼吸衰竭呼吸停止后，再出现自主呼吸的可能性极小。此外，又可因并发肺炎或在脊髓受侵犯后，引起呼吸肌瘫痪而发生周围性呼吸衰竭。

反复惊厥及重度脑水肿可引起脑疝，以小脑幕裂孔疝（又称颞叶疝）及枕骨大孔疝（又称小脑扁桃体疝）发生的机会多。前者表现为意识障碍，逐渐发展至深昏迷，病侧瞳孔散大，上眼睑下垂，对侧肢体瘫痪和锥体束征阳性。枕骨大孔疝表现为极度躁动、眼球固定、瞳孔缩小或散大、血压下降、脉搏缓慢、呼吸微弱或不规则。意识形态可保持不变，但病人常突然发生呼吸和心跳停止。

少数极重型及重型患者可出现循环衰竭，表现为血压下降、脉搏细速、肢端冰凉、吐咖啡色液体。其原因是延髓血管舒缩中枢严重病变，或因心肌炎所致心功能不全。

重型乙型脑炎根据其临床表现、神经系统体征及脑部病变所在的部位，可分为：

1. 脑干上部位　病变累及大脑及间脑，未侵犯脑干。临床上有昏睡或昏迷，压眼眶时出现假自主运动，或有上肢屈曲。眼球运动存在，早期瞳孔偏小或正常，颈皮肤刺激试验时瞳孔可散大，呼吸始终正常。

2. 上脑干部位　病变在中脑水平，同时有第Ⅲ～Ⅷ对脑神经中的部分神经受影响。患者处于深昏迷，肌张力增高，眼球活动迟钝，瞳孔略大，对光反射差或消失。呼吸异常，呈中枢性换气过度，引起呼吸性碱中毒。颈皮肤刺激试验可见瞳孔有反应性扩大现象，但反应迟钝。

3. 下脑干部位　病变相当于桥脑与延脑水平，伴第Ⅸ～Ⅻ对脑神经受影响。有深昏迷，压眼眶无反应，角膜反射及瞳孔反应消失，颈皮肤刺激试验无反应，瞳孔不扩大，吞咽困难，喉部分泌物积聚，迅速发生中枢性呼吸衰竭。

乙型脑炎在流行期间以轻型及普通型多见，重型不多。

【并发症】

（一）支气管肺炎

多见于重型患者，咳嗽及吞咽反射减弱或消失的昏迷患者更易发生肺炎。呼吸道分泌物不能顺利排出时，可引起肺不张。

（二）口腔感染

不注意口腔卫生及不进行口腔护理的患者可发生口腔溃疡。

（三）其他感染

败血症或泌尿系统感染等。

（四）褥疮

较长时间卧床的患者如不注意经常变换体位，易在枕骨后及腰椎部位发生褥疮。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数一般为$(10\sim20)\times10^9$/L，在儿童有时可达$40\times10^9$/L。病初期，白细胞分类中中性粒细胞可高达0.80以上，1～2d后，淋巴细胞占优势。部分患者血象始终正常。

（二）脑脊液

外观无色、透明，偶呈轻微混浊，压力增高，白细胞计数增加，多数为$(0.05\sim0.5)\times10^9$/L，少数病例可达$1\times10^9$/L以上。也有极少数患者脑脊液细胞在正常范围内。白细胞计数的高低与预后无关。在最初3～5d内，分类计数中可以中性粒细胞占优势，以后淋巴细胞增多。蛋白质轻度增加或在正常范围内，糖正常或略高，氯化物正常。有极少数患者脑脊液常规及生化检查正常。脑脊液变化需10～14d才恢复正常，个别病例需1个月。

（三）病毒分离

乙型脑炎病毒主要存在于脑组织中，血及脑脊液中不易分离出病毒。在病初死亡者的脑组织中可分离出乙型脑炎病毒。可用IFA在脑组织或脑脊液中测出病毒抗原。

（四）免疫血清学检查

主要测乙型脑炎抗体。由于正常人群中可存在乙型脑炎抗体，故需采取发病早期和恢复期双份血清，测得抗体效价呈4倍或4倍以上增高者才有诊断意义。目前开展的血清学检查有下列几方面。

1. 补体结合试验　是传统检测乙型脑炎病毒的方法，主要检测补体结合抗体，一般于发病后第2周出现，少数患者在3～4周出现，具有较高的特异性，但因阳性反应出现较迟，故一般多用于回顾性诊断或流行病学调查。补体结合抗体出现后，于病程3～5周时达高峰，维持1年左右后逐渐消失。此试验在方法学上较复杂，不易在一般临床实验室普遍开展。

2. 中和试验　中和抗体于发病后第2周出现，持续2～10年，一般不应用于临床。特异性虽高，但方法很复杂，仅用于人群免疫水平的流行病学调查。近年来，中和试验已被其他测定乙型脑炎病毒抗体的方法所代替，很少采用。

3. 血凝抑制试验　血凝抑制抗体出现较早，一般于病后第5天出现，2周时达高峰，抗体水平可维持1年以上。血凝抑制试验的阳性率高于补体结合试验，但有时出现假阳性，是由于乙型脑炎病毒的血凝素抗原与同属病毒如登革病毒及黄热病病毒等有弱的交叉反应。此法操作简便，可应用于临床诊断及流行病学调查。

4. 特异性IgM抗体测定　用二巯基乙醇处理乙型脑炎患者的血清后，以血凝抑制法测定抗体，并与未经处理血清中测得的抗体效价比较，前者的血凝抑制抗体的效价较后者下降

4 倍以上时为阳性。特异性 IgM 抗体在病后 4d 即开始出现，2～3 周内达高峰，单份血清即可诊断，阳性率高，是目前最常用的检测方法。

5. IFA　用间接 IFA 测乙型脑炎病毒特异性 IgM 抗体，阳性率高，可达 97%，有快速、敏感的特点。

6. 乙型脑炎病毒单克隆抗体杂交技术　特异性强，只要有病毒基因存在，便可得到阳性结果。目前国内已有多处开展此项诊断技术。

7. 抗体捕获酶联免疫法　此法测患者血清中特异性 IgM 及 IgG 抗体，在病程 2～6d 内升高，单份血清检测即有意义，较补体结合试验及血凝抑制试验敏感，阳性率高，有早期诊断价值。

（五）脑脊液抗体测定

国、内外已开展用抗体捕获酶联免疫法测定患者脑脊液中乙型脑炎病毒 IgM 及 IgG 抗体，并与血清中上述两种抗体出现情况作比较，发现脑脊液中 IgM 抗体先于血清中出现，且持续时间较血清中抗体长久，可用于早期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

在乙型脑炎流行季节可根据流行病学资料，临床表现的特点，如在初热期以后出现神经系统症状及脑脊液的变化等方面作出临床诊断，再进一步依赖血清学检查确诊。

本病需与下列疾病鉴别：

1. 中毒型细菌性痢疾　由于乙型脑炎发生于夏、秋季，且多见于 10 岁以下儿童，故需与该季节发病较多的中毒型细菌性痢疾鉴别。后者起病急骤、发展迅猛，于发病 24h 内出现高热、惊厥、昏迷、休克，甚至呼吸衰竭。此时临床上尚未出现腹泻及脓血便等肠道症状，易与乙型脑炎相混淆。但乙型脑炎患者一般无上述迅猛发生的凶险症状，而中毒型细菌性痢疾患者一般不出现脑膜刺激症状。必要时可用生理盐水灌肠，如获得脓血样便可作镜检和细菌培养以确诊。特殊情况下可进行脑脊液检查，中毒型细菌性痢疾患者脑脊液多无变化。

2. 化脓性脑膜炎　其中枢神经系统症状和体征与乙型脑炎相似，但化脓性脑膜炎多见于冬、春季，其中流行性脑脊髓膜炎患者大多有特殊的皮肤、粘膜瘀点。化脓性脑膜炎患者脑脊液混浊，其中白细胞增多，每升达数百万以上，中性粒细胞多在 0.80 以上，糖量减低，蛋白含量明显升高。脑脊液涂片及培养可获得致病菌。乙型脑炎有时与早期化脓性脑膜炎及不彻底治疗的化脓性脑膜炎难以鉴别，需根据病情发展，多次复查脑脊液，进行血及脑脊液培养，并结合临床进行鉴别诊断。

3. 其他病毒所致脑炎

(1)腮腺炎脑炎：在病毒性脑炎中较常见，好发于冬、春季，大多有腮腺炎接触史。脑炎往往在腮腺肿大后 3～10d 发生，少数在腮腺肿大前发生，亦可不发生腮腺肿大。血清淀粉酶测定及血清抗体检测有助于鉴别诊断。

(2)肠道病毒所致脑膜脑炎：已知夏、秋的乙型脑炎流行季节中有 20%～30%为其他病毒所引起的脑炎，主要病原为柯萨奇及埃可病毒。这两种肠道病毒引起的脑膜脑炎多发生在上呼吸道炎与肠道症状等前驱期症状后，临床表现较乙型脑炎轻，不发生明显脑水肿及呼吸衰竭，恢复后大多无后遗症。

(3)单纯疱疹病毒脑炎：病情重，发展迅速，常有额叶及颞叶受损的定位症状。脑电图显示局限性慢波。单纯疱疹性脑炎至今病死率仍在 30%以上，存活者大多有不同程度后遗症。

脑脊液测定抗体阳性有助于诊断。

4.中暑　常发生在盛夏高温季节，多见于老年人、产妇及高温作业者。起病急剧，突然高热伴昏厥，皮肤干燥无汗，脑脊液检查正常。

5.其他　乙型脑炎患者还应与其他有发热及中枢神经系统症状的疾病相鉴别，包括蛛网膜下腔出血、脑溢血、脑血管栓塞、脑血管畸形，以及目前少见的脑型疟疾。

【预后】

重型患者病死率仍在20%以上，大多发生在极期，由于重度脑水肿、中枢性呼吸衰竭、脑疝等致死。婴幼儿及老年重型患者病死率较高，轻型及普通型大多顺利恢复，重型存活者易发生后遗症。

【治疗】

乙型脑炎病人病程发展迅速，有时病初各种症状不重，但数日后出现严重中枢神经系统症状，故病人应住院治疗，可密切观察病情发展，及时进行处理。

（一）急性期治疗

1.一般治疗　护理对乙型脑炎的预后起重要作用，良好护理使一些严重症状如高热、呼吸道痰液阻塞、惊厥、早期呼吸衰竭得到及时治疗，促使病情恢复。应给予足够的营养及水分。高热、惊厥患者易失水，可静脉补液，但不宜过多，以防脑水肿加重。一般成人每天补液1 500～2 000ml，小儿每天50～80ml/kg，但需根据有无呕吐及进食情况而异。昏迷患者宜用鼻饲，防止呕吐物阻塞呼吸道，注意口腔卫生及皮肤清洁，经常翻身以防肺炎和褥疮。密切观察病情变化，注意患者精神、意识、呼吸、脉搏、血压、瞳孔及四肢肌张力等变化。对新入院患者及重型患者需注意体温升高情况及时降温。

病室宜选阴凉、通风处。降低室温，室内应准备好急救药品及抢救设备如氧气、气管切开包、吸痰器、呼吸器等。

2.对症治疗

(1)高热的处理：采用综合性的降温措施，使体温保持在38℃左右（小儿肛温38.5℃），室温降至25℃以下。高热患者可采用物理降温如温水或30%～50%的酒精擦浴，头置冰袋。或肌内注射安乃近，每4～6h一次，幼儿可用安乃近滴鼻。必要时可用氯丙嗪及盐酸异丙嗪（非那根）肌内注射或静脉滴注，以达到镇静及辅助退热的作用。

(2)惊厥的处理：选用适当镇静解痉剂，如地西泮（安定）、苯巴比妥、苯妥英钠、水合氯醛等。分析引起惊厥的原因，在用解痉剂同时给予相应的综合治疗：①临床上有脑水肿表现者，应加脱水剂，如20%甘露醇、25%山梨醇等，在30min内静脉滴完或缓慢静脉推入。视脑水肿程度可同用呋塞米（速尿）、肾上腺皮质激素及50%高渗葡萄糖；②因高热所致惊厥，应迅速降温；③因呼吸道分泌物堵塞致缺氧者，宜吸痰、插管，必要时作气管切开供氧，以改善脑细胞缺氧。

(3)呼吸道阻塞及呼吸衰竭的处理：首先必须保持呼吸道通畅，可吸引分泌物，采用体位引流，翻身拍背，雾化吸入。分泌物粘稠者可用乙酰半胱氨酸、α-糜蛋白酶、氢化可的松等喷入咽喉。如经上述处理后仍痰粘、缺氧不能改善、无咳嗽及吞咽反射，则应插管或作气管切开。出现中枢性呼吸衰竭时，如自主呼吸尚存在，但呼吸浅、不规则，可应用呼吸兴奋剂如山梗莱碱、尼可刹米、盐酸哌醋甲酯（利他林）等交替注射。如自主呼吸停止，立即作气管插管或气管切开，用机械呼吸。定期作动脉血气分析，以指导治疗。

(4)循环衰竭的处理：重型乙型脑炎患者后期循环衰竭常与呼吸衰竭同时出现，可根据病情用强心剂、升压药，注意电解质平衡。如同时有脑水肿则宜脱水，有高热及失水宜补液。

(5)其他：有继发感染时，可按病情选用抗菌药物。对肾上腺皮质激素的应用看法不一致。国内主张早期短程应用以达到抗炎、退热、减少脑水肿，保护脑血管屏障的作用，疗程不超过 3d；国外认为疗效不显著，而有降低免疫力的作用，故不主张应用，或用较大剂量一次。

3. 中医中药治疗　急性期以清热解毒为主，用石膏、大青叶、板蓝根、银花、连翘等中药。有头痛、恶寒等表症时加用淡豆豉、薄荷。便秘时加用生大黄。重型乙型脑炎患者体温在40℃以上时则重用生石膏，并加知母、生甘草、水牛角。高热伴惊厥时加牛黄抱龙丸、羚羊角粉等。昏迷者或伴惊厥可用安宫牛黄丸、石菖蒲、郁金等。醒脑静以静脉注射能起苏醒作用，可每隔 2～4h 1 次。

（二）恢复期症状及后遗症的治疗

此期需加强营养，防止褥疮，避免继发感染。根据病人症状作智力、语言、吞咽、肢体功能的锻炼，可采用针刺、理疗、按摩、推拿、体疗等，佐以中药口服。除一般针刺穴位外，有用耳针、头皮针、埋线及穴位注射维生素 $B_1$、$B_{12}$及乙酰谷氨酰胺等均有良好辅助作用。震颤、多汗、肢体强直可用盐酸苯海索(安坦)及其他镇静剂。发生癫痫者治疗与原发性癫痫相同。

**【预防】**

预防乙型脑炎的关键是灭蚊、人群免疫及动物宿主的管理。

（一）灭蚊

灭蚊是预防乙型脑炎的主要措施。消灭蚊虫的孳生地，如填平洼地、除杂草、清除积水、翻缸倒罐等甚属重要。但我国地大，无人管理的水洼多，常不能按计划做好，必须发动群众，划片包干。喷药灭蚊能起有效作用，可杀灭成蚊、孑孓及虫卵。此外，使用蚊帐、搽用防蚊剂及蚊香等防蚊措施，易被广泛采纳。

（二）人群免疫

预防接种是保护易感人群的有效措施。目前我国使用的是地鼠肾细胞组织培养的乙型脑炎灭活疫苗，效果较好，保护率为 60%～90%。初次免疫采用皮下注射 2 次，间隔 7～10d，第 2 年加强 1 次，连续 3 次加强后不必再注射，可获得持久免疫力。免疫所用剂量随年龄不同而异：1～6 岁每次 0.5ml，7～12 岁每次 1ml，成人每次 2ml，7～10d 后再注射 1 次。免疫应在流行季节前 1 个月完成。

（三）动物宿主的管理

猪是乙型脑炎传播的主要中间宿主。在乡村及饲养场要做好猪的环境卫生工作，管好家禽。蚊季可用中草药如青蒿、苦艾、辣蓼等在家禽居住场地烟熏驱蚊，对母猪及家禽有条件者进行疫苗注射，能控制猪感染乙型脑炎病毒，可有效地降低该地区的乙型脑炎发病率。

（怀有为）

## 第八节　流行性出血热

流行性出血热(epidemic hemorrhagic fever，EHF)亦称肾综合征出血热(hemorrhagic fever with renal syndromes，HFRS)，是我国较常见的急性病毒性传染病。主要病理变化是全身小血管和毛细血管广泛性损害。临床上以发热、低血压、出血、肾脏损害等为特征。

【病原学】

本病毒属布尼亚病毒科(*Bunya viridae*)汉坦病毒属(*Hanta virus*),现统称汉坦病毒,为有膜RNA病毒。形态有圆形、卵圆形和长形3种。病毒核心是基因组RNA和核壳,外层为脂质双层包膜,表面为糖蛋白,直径为70~210nm。

汉坦病毒的血清型现公认的共有4型。Ⅰ型是汉滩病毒(*Hantaan virus*),主要宿主动物是姬鼠,又称野鼠型,病情属重型;Ⅱ型是汉城病毒(*Seoul virus*),主要宿主动物是褐家鼠,又称家鼠型,病情属中型;Ⅲ型是普马拉病毒(*Puumala virus*),主要宿主动物是欧洲棕背䶄,又称䶄型,病情属轻型;Ⅳ型是希望山病毒(*Prospect Hill virus*),主要宿主动物是美国田鼠,但迄今未见人致病。

近年来又发现汉坦病毒新的血清型,包括贝尔格莱德-多布拉伐病毒(*Belgrade-Dobrava virus*)、泰国病毒(*Thai virus*)、索托帕拉雅病毒(*Thottapatayam virus*)、莫尔托-卡尼翁病毒(*Muerto-Canyon virus*)等。莫尔托-卡尼翁病毒主要宿主动物是美国鹿鼠,病变以肺部损害为主,称汉坦病毒肺综合征(Hantavirus pulmonary syndrome,HPS),又称HPS病毒,病情属重型。1993年起发现本病在美国西南部流行,病死率高。

汉坦病毒对脂溶剂敏感,乙醚、氯仿、丙酮、苯、氟化碳、去氧胆酸盐等均可灭活。一般消毒剂及戊二醛也可灭活,温度60℃ 1h,紫外线照射30min均可灭活。

【流行病学】

(一) 传染源

鼠类为主要传染源。黑线姬鼠是亚洲地区的主要传染源,欧洲棕背䶄是欧洲地区的主要传染源。在国内,黑线姬鼠是农村的主要传染源,大林姬鼠是东北林区的主要传染源,褐家鼠是城镇的主要传染源,大鼠是动物实验室的主要传染源。

近年来在猫、狗、兔、猪、臭鼩鼱、青蛙、蛇及鸟类等检出本病毒,说明本病毒的宿主动物范围较广。由于臭鼩鼱、猫等为自然带毒动物,故在疫区不宜养猫。

(二) 传播途径

迄今仍未完全阐明。

**1. 虫媒传播** 日本学者在40年代观察到寄生于黑线姬鼠的优势寄生虫革螨有叮咬吸血能力,将革螨制成悬液,注射人体,可产生典型的流行性出血热的临床表现,故提出革螨是传播本病的媒介之一。近年来,已从革螨体内分离到本病毒,并证实病毒可在螨体内经卵传代,成为储存宿主之一。革螨通过叮咬吸血可在鼠间传播,也是鼠—人之间传播本病的途径之一。有人提出恙螨是本病的传播媒介,并在小盾恙螨体内分离到本病毒。

**2. 动物源传播**

(1)呼吸道传播:国外学者发现黑线姬鼠接种病毒后第10天,其唾液、尿和粪便中开始有病毒排出,尿排毒时间最长。带毒的排泄物可污染尘埃,人经呼吸道吸入后可引起发病。

(2)消化道传播:摄入被鼠排泄物污染的食物或水引起发病者已有报道,也有进同一食物而引起大批发病的病例。病毒可通过破损的口腔粘膜进入体内引起发病。

(3)接触传播:由感染鼠的排泄物或病员血标本污染破损皮肤、粘膜而感染引起发病的报道已引起重视,但此种感染机会较少,不能作为主要传播途径。

此外,还发现在患病孕妇流产死婴的肝、肾、肺等脏器内,以及疫区黑线姬鼠、褐家鼠等的胎鼠中,均分离到本病毒,说明本病毒可经胎盘垂直传播。鼠间病毒垂直传播对保持自然

疫源地有一定意义，但在人间的流行病学意义较小。

综上可见本病可通过多种途径传播，但究竟以何者为主，尚有待进一步研究。

（三）流行特征

1.本病主要分布于欧、亚两大洲，包括中国、朝鲜、日本、前苏联、芬兰、丹麦、瑞典、挪威、荷兰、波兰、前捷克斯洛伐克、匈牙利、罗马尼亚、保加利亚、前南斯拉夫、希腊、瑞士、比利时、英国和法国等，1993年起美国也发现本病流行。我国于30年代初开始流行于黑龙江流域的孙吴、黑河、虎林等地，以后逐渐向南、向西蔓延。近年来除青海、台湾省尚无病例报告外，已遍及全国各地。

2.本病流行有一定的地区性，并可扩展而产生新疫区。多呈散发，也有呈灶性暴发。感染与人群的活动、职业等有一定关系，如从事打场、野外留宿、背运稻草等常为野外感染的原因。天气转冷，粮食进屋，姬鼠跟踪进入又引起室内感染。

3.流行季节有双峰和单峰两种类型。双峰型系指春、夏季（5～6月）有一小峰，秋、冬季（10～12月）有一流行高峰；单峰型只有秋、冬季一个高峰。野鼠型以秋、冬季为多，家鼠型以春、夏季为多。除季节性流行外，一年四季均可发病。家鼠型疫情逐年增多，野鼠型则相对减少，疫区逐渐由野鼠型、家鼠型趋向混合型。

【发病机制与病理】

本病发病机制尚未完全阐明，目前有如下学说：

1.病毒学说　近年来有学者观察到受感染的细胞出现细胞结构和功能变化。病毒在血管内皮细胞内繁殖，可引起细胞肿胀，细胞间隙形成和通透性增加。病毒侵犯骨髓，引起骨髓巨核细胞成熟障碍。病毒可通过血脑屏障，并观察到中枢神经系统内散在的病毒颗粒和病理变化，因而提示病毒有直接参与发病的可能，但病毒的致病作用迄今尚有争议。

2.免疫学说　多数学者的研究观察到本病发病可能与机体免疫反应参与有关。患者早期血液IgE和组胺均明显增高，嗜碱性粒细胞脱颗粒试验呈阳性反应。组胺增加可引起毛细血管扩张和血管通透性增加，产生皮肤、粘膜充血及水肿，提示Ⅰ型变态反应参与发病。补体旁路途径被激活后，促使肥大细胞以及受损血小板释出血管活性物质、凝血因子等参与血管扩张和通透性增加的作用。患者体液免疫反应亢进，补体下降，细胞免疫反应受抑制，并迅速形成循环免疫复合物。应用IFA在镜下可观察到小血管、毛细血管、红细胞、血小板、肾小球、肾小管基膜等均有特异性免疫复合物沉积。旁路和经典途径相继激活，免疫复合物介导的血管活性物质释放，引起血管和各组织的免疫病理损伤，产生低血压、休克和肾脏损害。患者血循环中存在巨大血小板和血小板超微结构改变，大量血小板聚集，导致血小板破坏、血小板数急骤下降和血小板功能障碍等，是引起广泛出血的原因之一，表明Ⅱ型变态反应参与发病。患者血清中IL、肿瘤坏死因子（TNF）、前列腺素、内皮素等明显增加，提示细胞因子、炎症介质等大量释放，参与了发病。研究者还观察到患者非特异性细胞免疫呈抑制状态，特异性细胞免疫则明显增强，后者参与病毒的清除作用。患者外周血CD4/CD8T细胞比例下降或倒置，自发性抑制T细胞功能低下，Tc细胞和B细胞功能相对增高，表明细胞免疫也参与发病。

由于病毒的原发作用和机体免疫反应的继发作用，引起一系列病理生理变化，产生发热、低血压休克、出血和肾功能衰竭等临床经过。

本病的基本病理变化是全身小血管（包括小动脉、小静脉和毛细血管）广泛性损害，血管

壁内皮细胞肿胀、变性,重者管壁可发生纤维蛋白样坏死和破裂等,内脏毛细血管高度扩张淤血,管腔内可见血栓形成,引起各组织、器官的充血、出血、变性甚至坏死;肾脏、脑垂体前叶、肾上腺皮质、右心房内膜、皮肤等处病变尤为显著。炎性细胞虽也存在,但不明显,一般以淋巴细胞、单核细胞和浆细胞为主。

1. 心脏　右心房有特征性内膜下大片状出血,左心房和左心室则较少见。镜下见心肌细胞有灶性肌溶和脂肪变性,间质有水肿伴淋巴细胞与单核细胞浸润。

2. 肾脏　肾脏肿大,脂肪囊有水肿及出血,尤以皮质与髓质交界处最为严重,两者分界明显,乃病理特征之一。乳头部一般呈苍白、水肿。髓质较皮质结构疏松,且血管行径直,管壁薄,管径大,血管易于扩张而淤血。发病后因小血管广泛损害,血浆外渗,血液浓缩,入球动脉痉挛,促使皮质与髓质间动、静脉短路开放,以致髓质血管极度扩张充血,尤以皮、髓交界处的直小动脉为严重。肾乳头部肾小管上皮细胞坏死脱落,尿液由此缺损处流入间质,加之血管通透性增加,血浆外渗,形成乳头部间质严重水肿压迫该处血管,造成髓质锥体中心和乳头部的苍白、水肿。镜下见肾小球基膜增厚,肾小管明显肿胀、变性和坏死,管腔变窄和闭塞。

3. 脑垂体　特征为前叶出血和坏死。垂体的血供来自大脑中动脉的终末分支,后者在垂体前叶形成丰富的血管网,以后再转入静脉,缺乏吻合支。有出血热时,前叶血管高度扩张,淤血和出血,使组织缺氧而发生坏死。出血和坏死常同时存在,但亦可能由微血栓栓塞所致。

4. 肾上腺　主要表现为皮质束状带细胞类脂脱失,偶有散在灶性坏死。

5. 气管和肺　气管和支气管粘膜有散在性出血点,镜下见肺泡壁毛细血管极度扩张淤血,部分有微血栓形成。肺泡腔内有大量浆细胞和红细胞渗出。

6. 胃肠道　胃粘膜呈弥漫性出血,十二指肠和空肠上段亦有散在出血点,小肠下段和结肠出血点显著减少。

7. 肝　部分肝细胞有脂肪变性,并有散在灶性坏死。

腹膜后胶冻样水肿是本病的特征,乃毛细血管静脉端压力升高和血管通透性增加,大量血浆渗漏所致。

【临床表现】

潜伏期8～39d,一般为2周。10%～20%的患者有前驱症状,表现为上呼吸道症状或胃肠道功能紊乱。

**一、临床分期**

临床上可分为发热期、低血压期、少尿期、多尿期、恢复期等5期,也有两期交叉重叠,轻者只有发热期和多尿期。

(一) *发热期*

起病急骤,有畏寒、发热、头痛、腰痛、眼眶痛、羞明、视力模糊、口渴、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。发病后体温急骤上升,一般在39～40℃。热型以弛张型为主,少数呈稽留型或不规则型。颜面及眼眶区有明显充血,似酒醉貌。上胸部潮红。球结膜水肿、充血,有出血点或出血斑。软腭、腋下可见散在针尖大小的出血点,有时呈条索状或抓痕样。肋椎角有叩痛,束臂试验阳性。

实验室检查见外周血象白细胞总数一般约$15\times10^9$/L,少数病员有类白血病反应。分类中淋巴细胞增多,有异常淋巴细胞,血小板明显减少。尿含大量蛋白质,镜下可见红细胞、白

细胞及管型。

本期一般持续 5～6d。

（二）低血压期

一般见于病程第 4～6 天，也可出现于发热期。轻者血压略有短时间波动，重者血压骤然下降，甚至不能测出。休克时（除晚期者外）患者的皮肤一般潮红、温暖、出汗多、口渴、呕吐加重、尿量减少，可有烦躁不安、谵语、摸空等，重者有狂躁等精神症状。脉搏细速，可出现奔马律或心力衰竭。

实验室检查见外周血象白细胞总数及分类中异常淋巴细胞增多，红细胞总数和血红蛋白上升，血小板明显减少。尿变化显著，血尿素氮轻度增高。纤维蛋白原、凝血酶原时间、凝血酶时间、白陶土部分凝血活酶时间、鱼精蛋白副凝试验，纤维蛋白（原）降解产物等可有不同程度的异常。

本期一般持续 1～3d。

（三）少尿期

多见于病程第 5～7 天，此期胃肠道症状、神经精神症状和出血症状最为显著。患者有口渴、呃逆、呕吐、腹痛、谵语、摸空、幻觉、抽搐、鼻衄、呕血、便血、咯血、尿血、肋椎角叩痛显著等，皮肤、粘膜出血点增多。血压大多升高，脉压增大。尿量明显减少（24h 内少于 400ml），甚至尿闭（24h 尿量少于 50ml），病情严重者可出现尿毒症、酸中毒、高钾血症等。由于尿少或尿闭加上血浆等的大量再吸收，可出现高血容量综合征而引起心力衰竭、肺水肿等。

实验室检查见尿呈深褐色或红色，有大量蛋白、红细胞和管型，有膜样组织排出。血尿素氮显著升高，二氧化碳结合力降低，血钾升高，钙和钠降低，纤维蛋白原降低，鱼精蛋白副凝试验阳性，纤维蛋白（原）降解产物增高。

本期一般持续 1～4d。

（四）多尿期

多始于病程第 10～12 天。由于循环血量增加，肾小球滤过功能改善，肾小管上皮细胞逐渐修复，但再吸收功能仍差；加之少尿期在体内潴留的尿素等代谢产物的排泄，构成渗透性利尿的物质基础，故出现多尿和夜尿症。每日可排出 3 000～6 000ml 低比重的尿液，甚至可达 10 000ml 以上。全身症状明显好转。尿液的大量排出可导致失水和电解质紊乱，特别是低钾血症。在多尿初期，代谢紊乱和氮质血症可十分显著。

实验室检查见各项化验逐步恢复正常，但尿比重仍低于正常，血钾偏低。

本期一般持续数天至数周。

（五）恢复期

一般在病程的第 4 周开始恢复，尿量逐渐恢复正常，夜尿症消失，尿浓缩功能恢复。一般情况好转，除软弱外无明显自觉症状。实验室检查都恢复正常。

整个病程约 1～2 个月。

以上各期并非每一病例都有，轻型或非典型病例可缺少低血压期或少尿期。

国内流行性出血热有野鼠型和家鼠型两种。野鼠型临床表现较典型，病情经过较重，出现休克、出血、肾脏损害者较多见，病死率高。家鼠型临床表现多不典型，经过较轻，较少出现休克、出血、肾脏损害，病程较短，多数病人发热后直接进入多尿期或恢复期，病死率低。

**二、临床分型**

按病情轻重，本病可分为4型。

(一) 轻型

临床表现为：①体温在38℃左右，中毒症状轻；②血压基本在正常范围；③除皮肤与(或)粘膜有出血点外，其他各处无明显出血现象；④肾脏损害轻微，尿蛋白+～++，无明显少尿期。

(二) 中型

临床表现为：①体温在39～40℃，全身中毒症状较重，有明显的球结膜水肿；②病程中收缩压可<11.97kPa，或脉压<3.458kPa；③皮肤、粘膜及其他部位有明显的出血现象；④肾脏损害明显，尿蛋白可达"+++"，有明显的少尿期。

(三) 重型

临床表现为：①体温≥40℃，全身中毒症状及渗出现象严重，或出现中毒性精神症状者；②病程中收缩压<9.31kPa，或脉压<2.66kPa，临床上出现休克征象；③出血现象较重，有皮肤瘀斑，腔道出血如咯血、吐血、便血等；④肾脏损害严重，少尿持续在5d以内或尿闭2d以内者。

(四) 危重型

在重型基础上出现以下任何严重症候群者：①难治性休克；②出血现象严重，有重要脏器出血；③肾脏损害极为严重，少尿在5d以上，或尿闭2d以上，或尿素氮在42.94 mmol/L以上；④心力衰竭、肺水肿；⑤中枢神经系统并发症；⑥严重继发感染；⑦其他严重并发症。

【并发症】

主要有急性心力衰竭、支气管肺炎、成人呼吸窘迫综合征、肾脏破裂和其他继发感染等。

【诊断和鉴别诊断】

根据流行病学资料、临床表现和实验室检查可作出诊断。

1. 流行病学　包括流行地区、流行季节、与鼠类有直接或间接接触史、进入疫区或2个月以内有疫区居住史。

2. 临床表现　起病急，有发热，头痛，眼眶痛，腰痛，口渴，呕吐，酒醉貌，球结膜水肿、充血、出血，软腭、腋下有出血点，肋椎角有叩击痛。

3. 实验室检查

(1)常规检查：　血象：白细胞总数增高，分类中淋巴细胞增多，有异常淋巴细胞，血小板数明显降低。尿液：有明显的蛋白、红细胞、白细胞、管型等。

(2)特异性实验室检查：目前常用的有间接IFA、ELISA、血凝抑制试验、免疫粘附血凝试验等，阳性者可以确诊。

无特异性实验诊断条件的医疗单位，在流行病学、临床表现、常规实验室检查和病期经过4项中3项阳性者，也可确诊为本病。

鉴别诊断：本病需与下列疾病相鉴别。

1. 上呼吸道感染　常易与出血热早期相混淆。上呼吸道感染有明显呼吸道症状，咽部充血，全身中毒症状较轻，病程较短，尿检查常正常。

2. 败血症　往往有原发病灶可寻，血白细胞总数和中性粒细胞数增多，血培养阳性。

3. 伤寒　起病缓慢，稽留热型伴有相对缓脉，血白细胞数偏低，嗜酸性粒细胞减少或消失，肥达反应阳性，血培养有伤寒杆菌生长。

4. 血小板减少性紫癜　除皮肤有出血点或紫斑外，无其他发热等症状，骨髓涂片检查可证实。

5. 急性肾盂肾炎　常伴有尿频、尿急、尿痛等膀胱刺激症状，尿检查以白细胞为主要异常，尿培养常获致病菌。

6. 急性肾小球肾炎　多见于儿童，除尿有异常发现外，常伴有浮肿、高血压，而无其他临床表现。

7. 急腹症　部分出血热患者起病时因腹痛症状突出而被误诊为急性阑尾炎、急性胆囊炎等，甚至进行手术。急腹症患者腹部大多有压痛点和局部肌紧张，血白细胞总数和中性粒细胞增多，而无出血倾向，血小板计数和尿检查也均正常。

8. 溃疡病出血　因消化道出血而就诊的出血热患者常易被误诊为溃疡病出血，后者有溃疡病史和典型的临床表现，除上消化道出血外，无发热及其他出血倾向，血小板和尿检查也无异常发现。

【预后】

本病的病死率一般为 5%～10%，但重型病例病死率仍较高。主要死亡原因为休克、尿毒症、肺水肿、出血（如脑出血、肺出血等）等，近年来由于对休克、尿毒症等治疗措施的加强，病死率有所下降。

【治疗】

（一）发热期的治疗

1. 一般治疗　患者应卧床休息，给高热量、高维生素半流质饮食。本病血管损害引起其通透性增加，血浆外渗，电解质丢失，加上高热、食欲不振、呕吐等导致摄入量不足，使有效循环血量减少、电解质平衡失调、血液胶体渗透压和晶体渗透压下降。应补充足够的液体，输液应以盐液为主，宜用平衡盐液、葡萄糖盐水等，每日 1 000～2 000ml 静脉滴注，疗程 3～4d。早期输液可使病情减轻。

2. 免疫疗法　本病发病与机体免疫反应有关，早期（发热最初 3d 内）应用免疫疗法，可以调整机体的免疫状态，以减轻病情。

一般以氢化可的松与环磷酰胺合用效果较好。

用法：氢化可的松 200mg 加入葡萄糖液 500ml 静脉滴注，每天 1 次，疗程 3d。环磷酰胺 200mg 溶于生理盐水 20ml，静脉缓慢注射，每天 1 次，疗程 3d。

3. 抗病毒治疗　利巴韦林为一广谱抗病毒药物，对 RNA 病毒和 DNA 病毒均有作用，对出血热病毒尤为敏感。主要通过抑制肌苷酸 6-磷酸脱氢酶，阻断肌苷酸转变为鸟苷酸，从而抑制病毒核酸合成。剂量为 1 000mg 溶于葡萄糖液静脉滴注，每天 1 次，疗程 5d。

4. 中医中药治疗　目前常用的药物有：①丹参，是活血化瘀药物之一，丹参能增加红细胞膜表面电荷，防止红细胞凝集，降低血液粘滞度，防止弥散性血管内凝血（DIC）和抑制纤溶的发生；并能解除血管痉挛，提高微循环灌注量，促进血循环。以丹参注射液 24g 溶于葡萄糖液中静脉滴注，每天 1～2 次，疗程 3～4d。②黄芪为补气药物，有增强免疫功能的作用，可提高淋巴母细胞转化率。黄芪注射液剂量为 24～32g 溶于葡萄糖液中静脉滴注，每天 1 次，疗程 3～4d。

上述药物治疗可任选一种。

（二）低血压期的治疗

出现休克时应采取积极措施，补充血容量，调整血浆胶体渗透压和晶体渗透压，改善血管舒缩功能，疏通微循环，降低血液粘滞度，纠正酸中毒，提高心脏搏出量等。

1. 补充血容量　常用10%右旋糖酐40($M_r$为$2\times10^4\sim4\times10^4$)，有提高血浆渗透压，拮抗血浆外渗，扩充血容量，减少红细胞、血小板聚集，疏通微循环，改善组织灌注和渗透性利尿等作用。首次可用200～300ml快速滴注，维持收缩压在13.3kPa左右，然后根据血压、脉压、血红蛋白值、末梢循环和组织灌注的动态变化，决定滴注速度和用量，一般每天以不超过1 000ml为宜。超过此数时，可配用平衡盐液或5%葡萄糖盐水、葡萄糖液等。每天补液总量一般不超过3 000ml。

出现下列指征时，提示血容量已补足：①病人安静、清醒，症状改善，四肢温暖；②血压稳定在13.3kPa上下，脉压＞3.99kPa，脉搏有力，心率保持在每分钟80～100次；③末梢循环良好；④血红蛋白接近基础水平，血液浓缩现象消失；⑤尿量＞25ml/h。

2. 调整血浆胶体渗透压　休克时，血浆胶体渗透压明显下降，血管内液体大量流向组织间隙，造成循环血容量急骤下降，间质液体迅速增加。重型休克或渗出现象特别显著的病人，单纯输液可使血浆胶体渗透压进一步下降，大量液体又迅速外渗，导致血压不稳定和内脏、浆膜腔进行性水肿的恶性循环，易诱发肺水肿。对此类病人应用一般抗休克方法治疗无效时，应及时每次输新鲜血或血浆300～400ml，以提高血浆胶体渗透压，稳定血压，有利于休克的逆转。

3. 纠正酸中毒　休克时常伴有代谢性酸中毒。后者可降低心肌收缩力和血管张力，并可影响血管对儿茶酚胺的敏感性。一般首选5%碳酸氢钠，用量不宜过大(24h内一般不超过800ml)，以防钠潴留而加重组织水肿和心脏负担。近年来观察本病在发热期和低血压休克早期常以呼吸性碱中毒为主，严重休克或少尿期则以代谢性酸中毒为主，故应根据血pH值或血气分析选用合适的药物。

4. 血管活性药物的应用　如休克不能纠正，应及时加用血管活性药物，以调整血管舒缩功能，使血流重新畅通，从而中断休克的恶性循环。血管活性药物有血管收缩药和血管扩张药两类，可根据具体情况加以选用。

(1)血管收缩药物：适用于血管张力降低的患者。出血热休克以小血管扩张为主的温暖型休克多见，故一般多采用血管收缩药。常用的有去甲肾上腺素、间羟胺、麻黄碱等：①去甲肾上腺素能兴奋血管的α-受体，使血管收缩，以皮肤、粘膜血管收缩最为明显。冠状血管则舒张。本药尚有兴奋心脏β-受体的作用，使心肌收缩力加强，心搏出量增加。常用剂量为0.5～1mg%静脉滴注。②间羟胺(阿拉明)主要作用于α-受体，与去甲肾上腺素相似。本药可被肾上腺素能神经末梢摄取，进入突触前膜附近囊泡，通过置换作用，促使囊泡中储存的去甲肾上腺素释放。本药不易被MAO破坏，故作用较持久，但连续应用可使囊泡内去甲肾上腺素耗尽，而使效应减弱或消失。其升压作用较去甲肾上腺素弱而持久，能兴奋心脏、增加心脏搏出量。常用量为10mg%静脉滴注。③麻黄碱作用与肾上腺素相似，能兴奋α、β两种受体，直接发挥拟肾上腺素作用，也能促进肾上腺素能神经末梢释放递质，间接地发挥拟肾上腺素作用。本药可使皮肤、粘膜和内脏血管收缩，并兴奋心脏增加心脏搏出量。其提高收缩压作用较明显，而舒张压变化较小。短期内反复应用，作用可逐渐减弱，较快出现耐受性，停药数小时后可恢复。常用量为10～20mg%静脉滴注。

(2)血管扩张药物：应在补足血容量的基础上应用。

1)α-受体阻滞剂：以甲磺酸酚妥拉明（苄胺唑啉）为代表，可解除内源性去甲肾上腺素所致的微血管痉挛和微循环淤滞，亦可解除高浓度去甲肾上腺素等所致的肺微循环阻滞，使肺循环血液流向体循环，故可防止由去甲肾上腺素引起的肺水肿和肾脏并发症。本品作用时间短，易于掌握，常用量为 0.1～0.2mg/kg 加入 100ml 葡萄糖液中静脉滴注。

2)β-受体兴奋剂：常用者为多巴胺等。多巴胺为去甲肾上腺素的前身，对心脏有β-受体兴奋作用，对周围血管有轻度收缩作用，但对内脏如肝、胃肠道、肠系膜、肾脏等的小动脉及冠状动脉有扩张作用。用后可使心肌收缩力加强，心搏出量增多，肾血流量和尿量增加，动脉压轻度增高，并有抗心律紊乱作用。常用量为 10～20mg％静脉滴注。

(3)血管活性药物的联合应用：一种血管活性药物的效果不明显时，可考虑缩血管药物和扩血管药物联合应用，有利于疏通微循环，增强升压效果。

5.强心药物的应用　适用于心功能不全而休克持续者。强心药物可增强心肌收缩力，增加心搏出量，改善微循环，促进利尿等。常用者为去乙酰毛花甙（毛花强心丙）0.2～0.4mg 加入葡萄糖液 40ml 稀释后静脉慢慢推注。

（三）少尿期的治疗

必须严格区别肾前性（低血容量性）和肾性少尿，可从病史分析和实验室检查作出判断，也可作输液治疗试验，如为肾性少尿则按急性肾功能衰竭处理。

1.一般治疗　给高热量、高维生素半流质饮食，限制入液量。可根据病人排出量决定摄入量：即前一天尿量、大便与呕吐量加 400ml。当发生少尿或无尿时，体液要严格控制，24h 进液量不宜超过 1 000ml，并以口服为主。由于少尿期病人血浆胶体渗透压仍较低，晶体渗透压明显升高。病人常有高血容量综合征和细胞脱水现象，出现中枢神经系统症状，此时应作血液渗透压监测，以区别高渗性脑病或低渗性脑水肿。有高血容量综合征伴有低胶体渗透压的病人输液不当易诱发肺水肿。

2.功能性肾损害阶段的治疗

(1)利尿剂的应用：①解除肾血管痉挛的利尿合剂含咖啡因 0.25～0.5g，氨茶碱 0.25g，维生素 C 1～2g，普鲁卡因 0.25～0.5g，氢化可的松 25mg 加入 25％葡萄糖液 300ml 中静脉滴注，每天 1 次；②作用于肾小管的利尿药物呋塞米（速尿）和依他尼酸（利尿酸），作用于肾小管的近端和远端，抑制钠、水的再吸收，而发挥较强的利尿作用。呋塞米（速尿）临床应用较多，用法为每次 20～300mg 静脉推注。依他尼酸剂量每次为 25mg，肌内注射或以 5％葡萄糖液稀释后缓慢静脉推注。

(2)抗凝治疗：丹参可减轻肾血管内凝血，有疏通肾脏血液循环的作用，用法与剂量见发热期中医中药治疗节。

3.肾脏器质性损害阶段的治疗

(1)导泻疗法：可使体内液体、电解质和尿素氮等通过肠道排出体外，对缓解尿毒症、高血容量综合征等有较好效果。可用：①20％甘露醇 250～350ml 一次口服，效果不显时，可加用 50％硫酸镁 40ml 同服；②大黄 30g、芒硝 15g，将大黄泡水后冲服芒硝。

(2)透析疗法：可替代肾脏的部分排泄功能，去除血中尿素氮和过多的水分，纠正电解质和酸碱平衡失调，为肾脏修复和再生争取时间。应用指征：①无尿 1d，经静脉注射呋塞米（速尿）或用甘露醇静脉快速滴注无利尿反应者；②高钾血症；③高血容量综合征；④严重出血倾向者。

方法：①腹膜透析，应严格执行消毒隔离规程，防止继发感染，并保持管道畅通。透析期间蛋白质的丢失较多，故应加强营养，适当补充白蛋白、血浆等，以防止发生低蛋白血症。②血液透析，作用快、效果好，可在短期内透出尿素氮等，迅速改善尿毒症。透析时应注意透析液的渗透压，如低于血液渗透压，可使透析液流向血液，易引起血容量骤增，诱发心力衰竭和肺水肿。透析脱水过快或休克刚过，血容量不足的病人易发生休克，应及时停止脱水，并给予输液或输血。

4. 出血的治疗　少尿期出血现象最为突出，出血明显者需输给新鲜血或血小板。前者含有功能正常的血小板和凝血因子，有利于止血。血小板明显低下者，应输大量正常新鲜血小板。有鼻出血者可针刺合谷、迎香穴，强刺激，留针 30min。消化道出血者可口服云南白药、三七粉、白芨粉等，无效时可用去甲肾上腺素 2～3mg 置生理盐水 200ml 鼻饲管灌胃。反复大量出血，经积极内科治疗包括多次输血无效时，可考虑手术治疗。

5. 抽搐的治疗　引起抽搐的常见原因为尿毒症和中枢神经系统并发症等。除针对病因治疗外，立即静脉缓慢推注地西泮（安定）10mg，肌内注射 5%苯妥英钠 5ml。抽搐持续发作者可用异戊巴比妥（阿米妥钠）0.2g，稀释后缓慢静脉推注，可使抽搐迅速停止。异戊巴比妥（阿米妥钠）止痉作用强，但可引起血压下降和呼吸抑制，故在注射过程中应密切观察血压和呼吸变化。抽搐反复发作者可加用盐酸氯丙嗪（冬眠灵）、异丙嗪（非那根）、盐酸哌替啶（度冷丁）各 25mg 置于葡萄糖液中静脉滴注。

6. 继发感染的治疗　多见者为呼吸道和泌尿道感染，可根据病情和致病菌种类及其药敏试验而选用抗菌药物。有急性肾功能衰竭者应选用对肾脏无毒性或低毒的抗菌药物，剂量应予适当调整。

（四）多尿期的治疗

多尿主要引起失水和电解质紊乱，应补充足量液体和钾盐，以口服为主，静脉注射为辅。

病人恢复后，按病情轻重需继续休息 1～3 个月或更长。体力活动宜逐渐增加。

【预防】

（一）灭鼠是防止本病流行的关键性措施

在流行地区要大力组织群众，在规定的时间内选择在本病流行高峰（5～6 月和 11～12 月）前进行灭鼠。春季应着重灭家鼠，初冬应着重灭野鼠。灭鼠常用的有机械法和毒饵法等。机械法可用鼠夹、鼠笼等捕杀鼠类。毒饵法主要用鼠类爱吃的食物作诱饵，按一定比例掺入灭鼠药制成毒饵，投放在鼠洞或鼠经常出没的地方。常用的灭鼠药有敌鼠钠、杀鼠灵、氯敌鼠、磷化锌、毒鼠磷等。毒饵法灭鼠收效高，但缺点是使用不慎可引起人、畜中毒，故在田野投放毒饵的 3d 内应派专人看守，3d 后应将多余的毒饵收回销毁。家庭中在晚上入睡前安放毒饵，白天收回。如能将鼠的密度控制在 3%以下，就能控制本病流行。

（二）草类处理

草要多翻多晒，并经常撒洒杀虫剂。

（三）搞好环境卫生

保持室内清洁，尽量不在厨房、仓库内住宿。做好食品卫生、食具消毒和食物保藏等工作。

（王嘉端）

## 第九节 登革热和登革出血热

登革热(dengue fever)和登革出血热(dengue hemorrhagic fever)是由登革病毒(*dengue virus*)引起,经蚊虫传播的急性传染病。前者以高热、皮疹、肌肉、骨关节剧烈酸痛、淋巴结肿大、白细胞减少等,后者以发热、皮疹、出血、休克等为主要特征。

【病原学】

登革病毒属B群虫媒病毒,归类于披膜病毒科中的黄病毒属(*flaviviruses*)。本病毒有RNA基因组衣壳,呈哑铃形、杆状或球形,完整病毒颗粒直径50nm;含单股线状RNA基因组。在乳鼠脑内和组织细胞培养中繁殖,以白纹伊蚊细胞纯株(C6/36)最为敏感。登革病毒有Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ4个血清型,可以中和、补体结合和血凝抑制试验等方法分型,各型之间有交叉反应。4个型登革病毒均可引起登革出血热,而以第2型为最常见。

登革病毒易被乙醚、0.25%蚁酸、紫外线照射或40～45℃30min灭活。

【流行病学】

(一) 传染源

病人和隐性感染者为主要传染源,从发病前1d至发病后5d内传染性最强,但病后9～20d仍可从病人血液中分离到病毒而起传播作用。东南亚森林中的猴感染后多不发病,但可成为传染源。

(二) 传播媒介

埃及伊蚊是本病的主要传播媒介,其次是白纹伊蚊。前者分布范围较窄,主要在东南亚和我国海南省,喜栖室内;后者分布较广,尤以长江以南地区为普遍,常在室外活动。伊蚊吸血受感染后经8～12d才有传染性,其传染期可长达数月。病毒可在伊蚊的唾液腺及神经细胞中大量复制。

(三) 人群易感性

人类普遍易感,在无本病的地区发生流行时,短时间内可使大部分居民受染。成人多具有一定免疫力,故患者以儿童为多。在热带地区多呈地方性流行,一次得病后对同亚型的免疫力可持续1～4年,但仍可感染另一亚型。感染两种亚型后可有持久的免疫力。

(四) 流行特征

本病流行于热带和亚热带,特别是东南亚地区,其次是北非、非洲赤道地区、南非北部、澳洲、地中海地区、太平洋岛屿、加勒比海岛屿等地。建国前我国台湾及东南沿海地区曾有过流行,1978年在广东佛山有地区性流行。1980年在广东省、海南省、雷州半岛、广西等省地亦发生过较大的流行,在美国、希腊、澳大利亚及日本曾发生过几次最大的流行,患病人数每次超过百万。本病系由蚊虫传播,其发病具有一定的季节性,与雨季有关。一般在5～11月,流行高峰在7～9月。

【发病机制与病理】

(一) 发病机制

登革热和登革出血热的发病机制尚未完全阐明。登革病毒通过伊蚊叮咬进入人体后,在具有Fc受体的靶细胞、单核-巨噬细胞和淋巴细胞内增殖,达一定数量后进入血循环(第1次病毒血症),继而再侵入上述细胞、组织中,复制后再释入血液(第2次病毒血症)。登革病

毒与血液中已存在的抗登革病毒抗体结合形成免疫复合物，激活补体系统，引起血管通透性增加、血浆外渗，并损伤血小板和红细胞，诱发DIC，导致出血和休克。血清学研究证实，登革病毒表面存在两种不同的抗原决定簇：群特异性决定簇（为黄病毒所共有）与型特异性决定簇。前者产生的抗体对登革病毒有增强作用，称增强抗体；后者产生的抗体具较强中和作用，能中和同型登革病毒的再感染，对异型登革病毒亦有一定中和能力。如两次感染时体内增强抗体活性强，后者与病毒形成免疫复合物，可导致登革出血热的发生；反之，如血清中增强抗体活性弱，而中和抗体活性强，足以中和入侵的病毒，则患者可不发病。

（二）病理

1. 登革热　本病肝、肾、心和脑有退行性变，心内膜、心包、胸膜、腹膜、胃肠粘膜、肌肉、皮肤及中枢神经系统有不同程度的出血。皮疹中小血管内皮肿胀、血管周围水肿及单核细胞浸润。瘀斑中血管广泛溢血。

2. 登革出血热　主要病变为全身血管损害致血管扩张、充血、出血和血浆外渗，消化道、心内膜下、皮下、肝包膜下、肺及软组织出血，内脏小血管周围出血、水肿及淋巴细胞浸润。肝、脾及淋巴结中淋巴细胞及浆细胞增生，吞噬细胞活跃。肺充血及出血，间质细胞增多。肝脂肪变，灶性坏死，汇管区淋巴细胞、组织细胞及浆细胞浸润。肾上腺毛细血管扩张、充血及灶性出血，球状带脂肪消失，灶性坏死。骨髓示巨核细胞成熟障碍。

**【临床表现】**

潜伏期2～15d，平均为6d左右，其长短与侵入的病毒量有一定关系。

（一）登革热

典型病例可分为侵袭期、缓解期和出疹期。

1. 侵袭期或初热期　起病大多突然，少数可有短暂的前驱症状如头痛、背痛、疲倦、食欲不振等。体温迅速达39℃以上，伴畏寒，剧烈头痛，背痛和肌肉关节疼痛，故曾有"断骨热"之称），眼眶痛，眼球后痛（眼球转动时尤甚）等。颜面和眼结膜常显著充血，颈及上胸皮肤潮红。全身淋巴结可有轻度肿大。脾刚及，质软。肝亦有肿大。此外，尚有感觉过敏、恶心、呕吐、腹痛、胃纳不佳、腹泻和便秘等。24h后出现相对缓脉。

在起病24～48h内少数病例可有一过性全身针尖样斑疹，主要见于四肢的肘、膝及面部，压之退色，易被忽视。本期持续2～4d。

2. 缓解期　多始于第4天，此期1～2d。一般症状减轻，体温降至正常。但各次流行情况可有很大差别，很多病例可无缓解期，体温持续较高而无下降趋势。

3. 出疹期　于发病后2～5d出现，初见于掌心、脚底或躯干及腹部，渐次延及颈和四肢，部分患者亦见于面部。多数呈麻疹样，少数为猩红热样，或介于两者之间，压之退色；稍有瘙痒，偶诉奇痒。体温已下降者此时又可上升，呈马鞍型热，全身症状也随之加重。第2次发热可较第1次高，常骤然下降。皮疹于1～5d（平均3d）内消失，一般与体温同时消退，但也有体温下降后皮疹反见明显者（10%～20%）。也有在发热最后1d或在热退后，于脚、腿背后、踝部、手腕背面、腋窝等处出现细小瘀斑，1～3d内消退，短暂遗留棕色斑。此期相对缓脉相当明显。重症患者可有出血倾向如鼻出血、瘀点、胃肠道出血等。

整个病程为5～7d。病后患者常感虚弱无力和抑郁，完全恢复常需数周。

（二）登革出血热

按病程本病可分为发热期、休克期和恢复期。

1. 发热期　主要症状有发热、上呼吸道感染、头痛、呕吐、腹泻等。起病多较急，体温迅速上升，可达40℃以上；也有起病较缓者有2～4d前驱症状如低热、头痛、恶心、厌食等。颜面潮红，咽部充血伴干咳。起病第2～3天出现瘀点，常见于面部前额或四肢远端，斑丘疹少见。束臂试验阳性。腹部可有严重疼痛及压痛。

2. 休克期　重症患者常突然出现休克，一般发生于病程第4天(2～5d)，持续12～24h。患者烦躁不安，四肢厥冷，皮肤出现花纹，体温下降，呼吸快而不规则，脉搏细弱，脉压降低；<10%的患者有胃肠道大出血、皮肤大片瘀斑等，偶有昏迷。少数病人可并发支气管肺炎、脑水肿、颅内出血等。肝肿大见于某些流行中。

3. 恢复期　经及时抢救，患者可于休克、出血控制后1～2d好转，恢复迅速而完全。偶有心动过缓、早搏等。

【实验室检查】

（一）常规检查

登革热患者的白细胞总数自病程第2、3天起即有明显减少，至出疹期尤甚(可达$2\times10^9$/L)；中性粒细胞也可减少，并有明显核左移现象，及异常淋巴细胞。退热后1周血象恢复正常。

登革出血热患者的白细胞总数正常或增多，后者见于严重病例及有继发感染者，一般在$10\times10^9$/L以上，高者可达$(20\sim40)\times10^9$/L。血小板减少，50%轻型病例和90%的休克病例血小板<$100\times10^9$/L，最低可在$10\times10^9$/L以下。

尿检可有少量蛋白、红细胞、白细胞或管型。

（二）病毒分离

取急性期(病程1～3d)患者的血清或血接种于乳鼠(小鼠)脑内，可分离出登革病毒。近年来应用白纹伊蚊细胞株(C6/36)接种于患者血液，敏感性较乳鼠为高，且病毒效价也高。分离出病毒后尚须经型特异性中和试验或血凝抑制试验加以鉴定。逆转录-PCR敏感性高于病毒分离。

（三）血清免疫学检查

取双份血清作补体结合试验、中和试验或血凝抑制试验，以后者灵敏性较高。补体结合试验最具有特异性，单份血清补体结合抗体效价>1：32、血凝抑制试验效价>1：1 280时有诊断意义；双份血清效价递升4倍以上可确诊。ELISA检测特异性IgM亦有助诊断。

（四）其他

在登革出血热病例尚可见血液浓缩，出、凝血时间延长，凝血酶原时间延长，血清转氨酶升高，血白蛋白降低，电解质紊乱，代谢性酸中毒等，以及各种凝血因子轻度降低、纤维蛋白原减少、纤维蛋白原降解物轻至中度增加。半数以上的休克病例有DIC的证据。

【诊断和鉴别诊断】

凡在流行区或到过流行区，在流行季节有突起发热，剧烈肌肉、骨关节痛，颜面潮红，相对缓脉，浅表淋巴结肿大，热后2d出现皮疹，白细胞和血小板减少等症状者，应考虑为登革热。早期面部及四肢出现明显瘀点或瘀斑，束臂试验阳性并迅速出现休克，明显出血者对登革出血热的诊断有重要参考价值。病毒分离和血清学检测为确诊的主要依据。以往未患过B群病毒疾病，血清学试验抗体效价较高，血凝抑制试验>1：640，补体结合试验>1：32，或恢复期抗体效价有4倍以上升高者，均有助于诊断。

登革热需与流行性感冒、黄热病、钩端螺旋体病、斑疹伤寒、疟疾、伤寒、麻疹、猩红热、药疹等鉴别。登革出血热需与流行性出血热、脑膜炎球菌败血症、立克次体病等相鉴别。基孔肯雅病毒(*Chikungunya virus*)属于虫媒A群病毒,可引起登革热样临床表现,但病情一般较轻,鉴别主要有赖于病毒分离和血清学试验。

【预后】

登革热为一自限性疾病,预后良好,病死率在0.1%以下。老年人有动脉硬化及严重出血者的预后较差。登革出血热病死率为1%~5%,出现休克者,病死率可高达10%~40%;如休克或出血处理得当,则病死率可降至5%~10%。登革出血热与登革热不同,恢复迅速而完全,很少有后遗症。血小板<$50\times10^9$/L者,应警惕有发生大出血的可能,脉压缩小为休克的预兆。

【治疗】

登革热和登革出血热无特效治疗,主要采用综合治疗措施。急性期病人宜卧床休息,恢复期不宜过早活动。饮食应富于营养、易消化,以流质或半流质为宜。高热病人可酌情静脉输液,每天1 000~1 500ml。有输液反应时立即给予氢化可的松200mg或地塞米松10mg静脉滴注,并密切观察病情变化。

登革出血热有休克、出血等严重症状,需积极对症处理(休克处理可参见"流行性出血热")。大出血病人应输新鲜血液。上消化道出血者可服氢氧化铝凝胶、云南白药、西咪替丁(甲氰咪胍)等,严重者可用冰盐水或去甲肾上腺素稀释后灌胃。对子宫出血者可用子宫收缩剂或止血剂。有脑水肿者用20%甘露醇250ml和地塞米松10mg静脉推注。抽搐者可用地西泮(安定)缓慢静脉注射。

【预防】

灭蚊、防蚊是预防登革热和登革出血热的主要措施,可参见"疟疾"、"流行性乙型脑炎"等。灭蚊主要在于消灭孳生地,伊蚊常在小积水中产卵孳生。如对盆、缸、罐、岩洞等进行翻盆、倒罐、填平洼地、疏通沟渠等。喷洒有机磷杀虫剂,使蚊密度降至最低水平。

对可疑病人应进行医学观察。病人应隔离在有纱窗、纱门的病室内,隔离时间应不少于5d。

预防接种尚未推广应用。

(王嘉瑞)

## 第十节 狂犬病

狂犬病(rabies)又名恐水症(hydrophobia),是由狂犬病毒(*rabies virus*)所致的急性传染病。多见于犬、狼、猫等肉食动物,人多因病兽咬伤而感染。临床表现为特有的恐水怕风、恐惧不安、咽肌痉挛和进行性瘫痪等。

【病原学】

病原为狂犬病毒,是弹状病毒科狂犬病毒属中血清Ⅰ型病毒。含单股RNA型,外形呈子弹状,大小为75nm×175nm。病毒具有两种主要抗原:一种为外膜的糖蛋白抗原,可诱导体内产生中和抗体,具有保护作用;另一种为内层的核蛋白抗原,可激发产生补体结合抗体和沉淀素,无保护作用。从患者和病兽体内所分离的病毒,称为自然病毒或街毒(street

virus)。其特点为脑内接种潜伏期较长，能在唾液腺中繁殖，毒力强，各种途径感染均可致病。街毒多次通过兔脑后成为固定毒(fixed virus)，毒力减低，潜伏期短，不能在唾液腺中繁殖，对人和犬失去致病力，但仍保存抗原性，故可提供疫苗制备。狂犬病毒易被日光、紫外线、甲醛、升汞、季胺类化合物、脂溶剂及 50%～70%酒精等灭活。其悬液经 56℃ 30～60min 或 100℃2min 处理即失去活性。在－70℃或冻干后置 0～4℃中可保持活性数年。

【流行病学】

世界上 87 个国家有本病流行，主要位于东南亚、非洲和拉丁美洲。近年来由于国内许多地区养犬失控，导致发病率上升。国内的主要传染源是病犬，人狂犬病由狂犬传播占 80%～90%，其次为病猫和病狼。家畜如牛、马、猪、羊等和野兽如狐、豺、麝猫等，以及啮齿类动物均可感染得病，但都不是重要传染源。发达国家由于广泛接种疫苗等，犬的狂犬病已被控制，本病主要由野生动物如狐、食血蝙蝠、臭鼬、浣熊和野鼠等传播。

病犬和病狼的唾液中含病毒较多，于发病前数日即具有传染性。唾液中的病毒可自皮肤破损处侵入体内，主要通过病兽的咬伤，也可由染毒唾液污染其他伤口而感染。偶可通过剥病兽皮，进食染毒肉类以及由吸血蝙蝠啮咬或吸入蝙蝠洞穴中带毒气溶胶而发病。近年来发现人与人接触的非咬伤传播方式已在动物与人的传播中得到证实，因此病人的排毒问题值得进一步研究。

人对狂犬病普遍易感，未作预防注射者被犬咬伤后的平均发病率为 13%～20%，病狼咬伤者为 50%～60%。发病与否除受疫苗注射情况(是否及时、全程和足量)的影响外，还与咬伤部位及伤口的深浅和数量有关。咬伤头、面、颈部、手指及脚趾和伤口深者易发病，伤口及时彻底清洗者可减少发病机会。

【发病机制与病理】

病毒对神经组织有强大亲和力。动物实验证明，在潜伏期和发病期间并无病毒血症。病毒先在入侵处的横纹肌细胞内缓慢增殖，侵入附近的神经末梢，此期一般在 3d 之内，也有报道 1～2 周之久。然后病毒沿周围神经轴索浆向心性扩散，在背根神经节大量繁殖，进而侵入脊髓和中枢神经系统。病毒再沿传出神经侵入各组织器官，尤以唾液腺处为甚。由于迷走神经核、舌咽神经核和舌下神经核受损，临床上出现恐水、呼吸困难、吞咽困难等症状。唾液分泌和出汗增多是由于交感神经受刺激所致。

病理表现主要为急性弥漫性脑脊髓炎，尤以与咬伤部位相当的背根节及脊髓段、大脑的海马以及延髓、脑桥、小脑等处为重，脑膜通常无病变。脑实质呈充血、水肿及微小出血，镜下可见非特异性的变性和炎性病变，如神经空泡形成、透明变性和染色质分解、血管周围单核细胞浸润等。特异性的病变是在大多数患者的神经细胞质中，可发现一种嗜酸性包涵体，称为内基小体(Negri body)。呈圆形或椭圆形，直径 3～10nm，内含 1～2 个细胞核状的小点，最常见于海马及小脑浦顷野组织的神经细胞中。内基小体实为病毒集落，电镜下可见内含杆状病毒颗粒。唾液腺肿胀，腺泡细胞变性，腺组织周围有单核细胞浸润。胰腺腺泡、胃粘膜壁细胞、肾上腺髓质细胞、肾小管上皮细胞均可呈急性变性。

【临床表现】

潜伏期长短不一，多数在 3 个月以内，国内报告平均 66.9d，文献中报道最长达 51 年。潜伏期长短与咬伤部位有关，靠近头面部者相对较短，由狼、狐等野生动物咬伤者潜伏期亦短。典型的临床经过一般可分为 3 期。

（一）前驱期

在兴奋状态出现前多数患者有低热、头痛、周身不适、倦怠、食欲不振、恶心、烦躁等，继而出现恐慌不安，对声、光、风、痛等刺激比较敏感，并有喉头紧缩感。较有诊断意义的早期症状是伤口及其附近的异常感觉，有麻、痒、痛和蚁走感。本期持续 2～4d。

（二）兴奋期

患者逐渐进入高度兴奋状态，表现为极度恐怖、恐水、怕风、发作性咽肌痉挛、呼吸困难、排尿困难、排便困难、多汗、流涎等。恐水是本病的特殊症状，典型者见水、饮水、闻及流水声，或仅仅提及饮水时均可引起严重的咽肌痉挛。患者虽渴而不敢饮，饮后也无法下咽。怕风也是常见症状之一，可引起咽肌痉挛。交感神经常亢进，表现为体温和血压升高，心率增快，唾液分泌增加，大汗淋漓。患者表情痛苦焦急，大多神志清，很少有侵人行为。随着兴奋状态的增长，部分病人可出现精神失常、谵妄、幻想、幻视等。病程进展迅速，本期持续 1～3d。

（三）麻痹期

病人渐趋安静，痉挛发作停止，出现各种瘫痪，尤以肢体软瘫最为常见，也可表现为眼肌、颜面肌和咀嚼肌的瘫痪以及感觉减退、失音和反射消失等。本期患者的呼吸逐渐微弱或不规则，可迅速因呼吸、循环衰竭而死亡。临终前多进入昏迷状态，本期持续 6～18h。

本病全病程一般不超过 6d，超过 10d 者极少。除上述典型者外，有所谓“麻痹型”者占狂犬病的 2%～20%。患者无兴奋期和恐水症表现，以高热、头痛、呕吐、咬伤处疼痛开始，继而肢体软弱，部分和全部肌肉瘫痪，病程可长达 10d。

【实验室检查】

（一）血、尿和脑脊液检查

白细胞总数轻至中度增多，中性粒细胞可达 80%以上。尿检可发现轻度蛋白尿。脑脊液压力正常或稍高，细胞数稍高，以淋巴细胞为主，蛋白含量增多。

（二）免疫学试验

常用免疫荧光抗体法和 ELISA 检测患者分泌物、脑组织涂片及皮肤、肌肉切片中的病毒抗原，还可用单克隆抗体检测病毒的糖蛋白和核蛋白抗原。

（三）病毒分离

从患者的脑组织、脊髓、唾液腺、泪腺中虽可分离到病毒，但阳性率很低，脑脊液和唾液中更难分离出病毒。目前多采用组织培养和动物接种的方法分离病毒，再用中和试验加以鉴定。晚近用分子生物学技术建立的 PCR 和斑点杂交法可特异、敏感地检测病毒核酸。

（四）内基小体检查

以死者脑组织或咬人动物死后的脑组织作切片，用 Seller 法染色，镜下可发现细胞质内的内基小体。以 10%脑组织悬液接种于乳鼠脑内观察 30d，阳性时小鼠于 6～8d 内出现震颤、竖毛、尾强直、麻痹等，于 10～15d 内死亡；在小鼠脑内可发现内基小体。

【诊断与鉴别诊断】

发作阶段的患者根据被咬史或与患病动物接触史，咬人动物已确有狂犬病，和一些典型的临床表现如恐水怕风、兴奋躁动、咽肌痉挛、流涎多汗和各种瘫痪即可作出诊断。内基小体检出、血和脑脊液中和抗体效价的显著升高、动物接种和免疫学检测阳性结果等，则可确立诊断。

本病需与下列疾病鉴别：

1. 破伤风　有外伤史，潜伏期较短，有牙关紧闭、角弓反张、苦笑貌等临床表现，无高度兴奋和恐水症状。

2. 脊髓灰质炎　一般症状较轻，肌肉疼痛明显，无恐水现象，肢体瘫痪后其他症状大多消失。

3. 病毒性脑炎　有神志改变和脑膜刺激症状，脑脊液检查、免疫学试验、病毒分离和转归等有助于鉴别。

4. "类狂犬病性癔病"　也有被咬史。患者有兴奋、喉头紧缩感、不能饮水等症状，但无怕风、流涎、发热等，也无瘫痪出现；经心理和对症治疗后可恢复。

接种狂犬病疫苗后有时可出现发热、关节酸痛、肢体麻木、运动失调和各种瘫痪等症状，与本病的麻痹型不易区别，但前者经停止接种、用激素治疗后多数可恢复，死亡病例则须经内基小体和免疫学检测方能鉴别。

【预后】

目前本病发病后尚缺乏有效的治疗手段，病死率几乎为 100%，一般于 3～6d 内死于呼吸、循环衰竭。

【治疗】

无特异治疗，仅作对症处理。隔离患者于较暗和安静的单人房间，避免一切不必要的刺激。可用地西泮(安定)或巴比妥类镇静剂解除患者的兴奋状态。由于不能进水、进食而多汗，应及时补充血容量，纠正电解质紊乱和酸碱平衡失调。采取有效措施，维持患者心、肺功能。必要时可作气管切开术，并应用肌肉松弛剂和间歇正压给氧等。

【预防】

预防接种对防止发病有肯定价值，严格犬类的管理可使发病率明显降低。

(一) 管理传染源

捕杀野犬，对饲养犬进行登记并做好预防接种。发现病犬、病猫立即捕杀。咬过人的家犬、家猫要隔离观察 10d 以明确是否患病。死亡动物应取其脑组织进行检测，并将其焚毁或深埋。

(二) 伤口处理

人被咬伤后应及时用 20%肥皂水充分冲洗伤口。有免疫血清可注入伤口四周，伤口宜暴露。

(三) 预防接种

1. 适应证　接种对象为：①被狼、狐等野兽所咬者；②被下落不明或发病随后死亡(包括观察期内)的犬、猫所咬者；③被已击毙或脑组织已腐败的动物所咬者；④皮肤伤口为狂犬唾液沾污者；⑤被咬部位在头、颈处或伤口大而深者；⑥医护人员的皮肤破损处被病人唾液沾污者等。狂犬病预防接种的适应证见表 2-2。

2. 疫苗　国内预防接种的疫苗多采用地鼠肾细胞疫苗(PHKC-RV)，轻度咬伤者于当天、第 7 天和第 14 天各肌内注射 2ml，重度咬伤者于当天、第 3、7、14 和 30 天各肌内注射 2ml，在 90d 后加强注射 2ml。其他有人二倍体细胞疫苗(HDCV)和鸭胚疫苗。脑组织疫苗(Semple 疫苗)系将狂犬固定毒接种于动物脑而制成，过去国内广泛应用。每天于脐周皮下注射 2ml，疗程为 14～21d，视伤口部位和严重程度而言。地鼠肾细胞和人二倍体细胞疫苗效果好，不良反应小。Semple疫苗由于含有脑组织和髓磷脂，易引起变应性脑脊髓炎及周围神

**表 2-2 狂犬病预防接种适应证**

| 暴露方式 | 咬人动物情况 | | 处　理 |
|---|---|---|---|
| | 咬人时 | 10d 观察期内 | |
| 接触，但无伤口间接接触 | 确患狂犬病 | — | 无需接种 |
| 吮舐皮肤；擦伤或抓伤；轻度咬伤（咬伤部位为有衣服遮盖的手臂、躯干及腿部） | 狂犬病可疑 | 健康 | 立即开始预防接种，5d 后动物仍健康时停止 |
| | | 患狂犬病死亡 | 立即开始预防接种，证实为狂犬病时加用免疫血清 |
| | 确患狂犬病；咬人动物为狼、狐等野兽；咬人动物无法观察（击毙或下落不明） | — | 预防接种＋免疫血清 |
| 吮舐粘膜；重度咬伤（多伤口，或头、面、颈、手指等处咬伤） | 狂犬病可疑或确患狂犬病 | — | 预防接种＋免疫血清，如动物 5d 后仍健康则停止治疗 |

经炎等并发症，发病率可高达 1∶220，病死率约 30%。

3. 免疫血清　包括抗狂犬病马血清（ARS）和人体抗狂犬病球蛋白（HRIG）两种。前者每支 10ml，含 1 000IU；成人剂量为 20ml，儿童剂量为 40IU/kg。皮肤试验阴性后，一半剂量作局部伤口注射，另一半肌内注射。适用对象为严重咬伤及头面、颈部咬伤者。

4. 按需要给予破伤风抗毒素或类毒素，以及适当的抗菌药物。

5. 对免疫功能低下者，可加用 α-干扰素或 IL-2，以增强抗狂犬病毒效能。

（赵耀基）

## 第十一节　传染性单核细胞增多症（EB 病毒感染）

传染性单核细胞增多症（infectious mononucleosis）是由 EB 病毒（*Epstein-Barr virus*）所引起的单核-巨噬细胞系统的增生性疾病，病程具自限性。临床上有发热、咽峡炎、淋巴结肿大和肝、脾肿大，外周血液中淋巴细胞增多并出现异常淋巴细胞，血清中可测得嗜异性凝集素和 EB 病毒抗体。

【病原学】

EB 病毒属疱疹病毒科，含双股线形 DNA。最初见于体外培养淋巴瘤细胞株中，病毒分离较困难。该病毒有嗜 B 细胞特性，且病毒基因可整合到转化的 B 细胞中，使 EB 病毒在宿主体内可潜伏多年，甚至终身。EB 病毒有 6 种抗原成分，分别为衣壳抗原、膜抗原、早期抗原、可溶性抗原 S（补体结合抗原）、EB 病毒核抗原、淋巴细胞检出的膜抗原，前 5 种均产生相应的抗体。

【流行病学】

本病遍布世界各地，多呈散发性，亦可致流行。传染源为病毒携带者和病人，主要通过密切接触经口、鼻传播。本病多见于儿童和青少年，6 岁以下儿童得病后多呈隐性或轻型感染，15 岁以上者感染后多呈典型症状。男女之比约为 3∶2。一次得病后可获持久性免疫，第 2 次

发病不常见。

【发病机制与病理】

本病发病机制尚未完全明了。EB 病毒进入口腔后，先在咽部淋巴组织内进行复制，继而侵入血循环导致病毒血症，以后累及淋巴系统的各组织和脏器。因 B 细胞表面有 EB 病毒受体，故先受累，导致 B 细胞抗原性改变，并激发 T 细胞转化为细胞毒性效应细胞，直接破坏携带 EB 病毒的 B 细胞，该过程与本病的临床表现和病程自限性有关。本病病理学特征是单核—巨噬细胞系统的良性增生，淋巴结肿大但不化脓，肝、脾、心肌、肾、肾上腺、肺、中枢神经系统均可受累，主要为异常的多形淋巴细胞浸润。

【临床表现】

潜伏期 5～15d，一般为 10d。起病急缓不一，近半数有前驱症状，其主要症状和体征有：

1. 发热　除极轻型病例外，体温 38～40℃，伴畏寒，呈稽留热、弛张热或不规则热型。热程自数日至数周，甚至长达数月，病程早期可有相对缓脉。

2. 淋巴结肿大　颈部淋巴结肿大者达 70%以上，质地中等，轻压痛，双侧不对称，无粘连，不化脓。肠系膜淋巴结肿大时可有腹痛和压痛。肿大淋巴结消退徐缓，常需数周至数月。

3. 咽峡炎　半数病人有咽痛。咽、悬雍垂和扁桃体充血、水肿或肿大，少数有溃疡或假膜形成。腭部可有小出血点，齿龈也可肿胀。喉和气管的水肿及阻塞少见。

4. 肝、脾肿大　约 10%患者有肝肿大，伴轻压痛，肝功能异常者可达 2/3。黄疸少见，转变为慢性肝病者罕见。50%～70%病例有脾肿大，多属轻度，偶可发生脾破裂。

5. 皮疹　近 10%病例于病程 1～2 周时出现皮疹，多见于躯干部。皮疹呈多形性，可为麻疹样、猩红热样、结节性红斑、荨麻疹，偶可呈出血性皮疹。皮疹于 3～7d 消退，不留痕迹。软腭瘀斑可先于或伴同皮疹出现。

本病的病程自数日至 6 个月不等，但多数为 1～3 周。偶有复发，复发者病情轻，病程亦短。少数病程可迁延数月，甚至数年，称之为慢性活动性 EB 病毒感染。

本病可并发脑膜脑炎、脊神经根炎、脑干炎、间质性肺炎、心肌炎、肾炎、溶血性贫血、血小板减少症等，每使病情复杂化。偶尚可致脾破裂、溶血尿毒综合征等危重情况。

【实验室检查】

（一）外周血象

白细胞总数多在正常范围内或稍增多，高者可达$(30 \sim 50) \times 10^9/L$。分类中各种单核细胞在 50%以上，若异常淋巴细胞在 10%以上或绝对计数在$1 \times 10^9/L$以上时具重要意义。这种异常细胞可能起源于 T 细胞，也可见于病毒性肝炎、流行性出血热、水痘、流行性腮腺炎、药物反应、风疹等疾病，但一般低于 10%。血小板常减少，极个别患者有粒细胞缺乏或淋巴细胞减少，可能与免疫反应异常有关。

（二）骨髓象

缺乏诊断意义，但可除外血液病。

（三）嗜异性凝集试验

是具诊断价值的一种试验，但必须经豚鼠肾吸附后效价仍在 1∶64 以上者方视为阳性。若效价逐周上升 4 倍以上，则意义更大。其原理是病人血清中常含有属于 IgM 的嗜异性抗体，可与绵羊红细胞和马红细胞凝集。抗体在体内存在时间平均为 2～5 个月。嗜异性凝集抗体延缓出现者恢复常较慢。10%患者始终阴性，大多属轻型患者，尤以儿童为多。正常人、

血清病者以及淋巴网状细胞瘤、单核细胞白血病、结核病等患者的血中可出现嗜异性凝集抗体，但除血清病外，其效价都较低。临床上用豚鼠肾和牛红细胞吸附试验可资鉴别，血清病的血中嗜异性抗体可为两者中任何一种完全吸收；正常人及其他疾病血中抗体可被豚鼠肾完全吸收和为牛红细胞部分吸收；而本病的血中嗜异性抗体则可为牛红细胞完全吸收和豚鼠肾部分吸收。

（四）抗 EB 病毒抗体测定

患本病后体内可产生衣壳抗体、抗膜抗体、早期抗体、中和抗体、补体结合抗体和病毒核抗体。衣壳抗体≥1∶80 为阳性，其中 IgG 型抗体可出现于病程早期，且终身存在，仅有助于流行病学调查；而 IgM 型抗体出现更早些，且阳性率达 100%，持续 4～8 周，具诊断价值。补体结合抗体和病毒核抗体通常在数周至数月后才能检出，阳性率也较高。

（五）其他

牛红细胞溶血试验具诊断价值，效价＞1∶400 具诊断价值。本病急性期尚可测到自身抗体和抗 i 抗体和抗核抗体。此外，多数患者可出现 RF。有神经系统并发症者可有脑脊液异常。

【诊断与鉴别诊断】

本病诊断以临床症状、典型血象和阳性血清学为主要依据。流行病学资料有重要参考价值。嗜异性凝集试验有时在第 3 周后才有意义，故 1～2 次阴性结果不能除外本病。

本病须与巨细胞病毒感染和甲型病毒性肝炎鉴别，前者也可引起传染性单核细胞增多症样症候群，如发热、典型血象变化、肝功能异常、脾肿大等，但发病年龄较大，很少出现咽痛和淋巴结肿大，嗜异性试验阴性，无 EB 病毒特异性抗体。甲型肝炎虽也有淋巴细胞增多，但属短暂，异常淋巴细胞的百分比远较本病为低，嗜异性试验和 EB 病毒抗体阴性，而 HAV IgM 阳性。

【治疗和预防】

本病治疗为对症性，大多能自愈，急性期应卧床休息，如发现黄疸，则按病毒性肝炎的处理原则。抗生素和磺胺对本病无效，但在咽部、扁桃体有继发细菌感染时可选用抗菌药物，一般以采用青霉素 G 和红霉素为妥，疗程 7～10d。据报道若给氨苄西林时，约 95%患者可出现多形性皮疹，可能与本病的免疫异常有关，故氨苄西林不宜用于本病。甲硝唑及克林霉素对本病咽峡炎可能有助，提示合并厌氧菌感染的可能，但后者也可导致皮疹。

咽部及喉头有严重病变或水肿者，有中枢神经系统并发症，或并发血小板减少性紫癜、溶血性贫血、心肌炎、心包炎时可加用肾上腺皮质激素，泼尼松（强的松）的剂量从 30～60mg/d 开始，以后酌情递减，总疗程 6d。

应随时警惕脾破裂发生的可能，一旦发生脾破裂，应及时作相应处理。

阿昔洛韦在体外有拮抗 EB 病毒作用，但不必常规地应用于一般的本病患者。在慢性进行性 EB 病毒感染者可酌情应用。干扰素的疗效尚不明了。

本病尚无有效的预防措施，急性期患者呼吸道分泌物及痰杯宜用漂白粉、氯胺或煮沸消毒。因恢复后病毒血症可能持续数月，故其在发病后 6 个月才能作为献血员。本病免疫预防措施尚在探索中。

（翁心华）

## 第十二节　巨细胞病毒感染

巨细胞病毒(*cytomegalovirus*,CMV)感染,又名巨细胞包涵体病(CID),因其特征性病变为受染细胞体积增大,细胞核和细胞质内可见包涵体而得名。受染细胞可见于全身各组织器官,引起相应症状。症状轻重不一,轻者可呈隐性感染或亚临床感染;免疫缺陷者症状常较严重、甚或致死;胎儿宫内感染是先天性畸形和婴儿智力障碍的主要原因。

【病原学】

CMV 属疱疹病毒科,呈球形。直径为 200nm,核心为双股线形 DNA,其外蛋白质衣壳由 162 子粒构成对称的 20 面体,外围一含类脂的包膜。CMV 有严格的种属特异性,仅在人二倍体成纤维细胞中缓慢生长与传代,一般在 4～6 周可见细胞致病变作用(CPE):细胞变圆增大,细胞质与细胞核内可出现包涵体。CMV 不耐酸亦不耐热,乙醚、紫外线照射可使灭活,－60℃以下稳定。

【流行病学】

(一)传染源

病人和隐性感染者可长期或间歇地自唾液、尿液、宫颈、阴道分泌物、精液、乳汁等排出病毒,而作为本病传染源。

(二)传播途径

1. 先天性感染(胎内感染)　母体感染 CMV 后,可通过胎盘传染胎儿,妊娠初期感染对胎儿的危险性尤大。母体感染后产生抗体具保护作用,以后再生育患婴的机会极少。

2. 接触感染　患者和隐性感染者的尿液、唾液、宫颈阴道分泌物、乳汁、粪中均可存在 CMV,通过密切接触可能引起感染,但病人-病人或病人-工作人员间的传播尚无确切实例。

3. 通过输血和器官移植、体外循环和心脏直视手术等传播有所发生。

(三)易感人群

机体对 CMV 的易感性取决于年龄、免疫功能状态、社会经济及文化卫生等条件。一般年龄越小,易感性越强,症状也较重。年龄大者隐性感染率较高。宫内未成熟胎儿最易感,可致多种畸形。年长儿童及青壮年则以隐性感染居多。免疫功能低下者如患有艾滋病、白血病、恶性肿瘤、肾功能衰竭等各种严重疾病;接受免疫抑制剂、化疗、放射治疗、器官移植、心脏手术等时,体内潜伏的病毒活化,隐性感染可转化为显性感染。

(四)流行情况

本病遍布全球,免疫学检查提示多数人在幼年或青年时获得感染。随年龄增长,抗体阳性率亦增高。根据发展中国家中某些经济较发达的国家调查,围生期和生育期感染率增高,可能与性活动有关,宫颈和精液中病毒检出率均高。妊娠第 3 期宫颈 CMV 检出率最高,其时出生的新生儿 37%可获感染。国内、外血清学调查,健康人群 CMV 抗体阳性率可在 80%～100%,男女无明显差异,说明 CMV 感染甚为普遍。

【发病机制和病理】

人体通过不同途径感染后,CMV 与细胞膜融合或经吞饮作用进入宿主细胞。特征性的病理改变为受染细胞体积增大 3～4 倍,直径达 25～40μm,细胞内先后出现位于边缘的染深蓝色嗜碱性包涵体(直径 2～4μm)以及位于胞核中央的染红色、嗜酸性包涵体,其周围有一

透亮晕与核膜分开，酷似猫头鹰眼，颇具特征性。此种巨细胞可见于各种组织器官，可能借淋巴细胞或单核细胞散播，在各种体液中发现。在健康人中，CMV 在宿主体内呈潜隐状态，但在免疫缺损时则可活化，引起间质性炎症或灶性坏死等病变。脑内可有坏死性肉芽肿及广泛钙化。即使在无症状者，淋巴细胞亚群亦可发生变化，$T_H/T_S$ 细胞比例常倒置。

【临床表现】

根据年龄及免疫状态，临床上可有下列类型：

（一）先天性感染

多数呈隐性感染，约 1/4 出现症状。典型重症先天性感染患儿表现为黄疸，肝、脾肿大，瘀点状皮疹和多器官系统损害，小头畸形，视网膜脉络膜炎，大脑钙化等。中枢神经系统、内耳与视网膜脉络膜病变对先天性感染具独特性。重者在出生后即刻或不久表现为神情冷漠、呼吸窘迫和抽搐，可在短时期内死亡。存活者的黄疸，肝、脾肿大和出血现象在不同时间后可消失，但神经系统后遗症不易消失。宫内感染和围生期感染者虽都可完全无症状，围生期感染者尤可无即刻或远期异常，但不明显的宫内感染可产生难以捉摸的后遗症，如听力减退，甚至耳聋，智商低下等；眼部病变与感染严重度平行。围生期感染者一般无眼部病变。

（二）后天获得性感染

新生儿于出生时吸入宫颈、阴道分泌物或产后哺乳等感染者大多无症状，但血清抗体可转阳性。CMV 可自尿中排出一段时间，最长达 10 个月。偶可发生间质性肺炎，且可为进行性。儿童感染后几乎多无症状，偶有肝、脾肿大伴肝功能损害，尿和唾液中排出病毒并可持续数月。正常成人多表现为隐性感染，或呈单核细胞增多症表现：有发热、淋巴细胞相对或绝对增多，并出现异常淋巴细胞，后者可在疾病 1～2 周始出现，与 EB 病毒所致的传染性单核细胞增多症相仿，唯嗜异凝集试验多为阴性。

（三）免疫缺陷者的 CMV 感染

亦可无症状，但亦可呈各种不同的临床表现。最常见者为单核细胞增多症。在某些病人可有更广泛的、极少见于免疫功能正常者的器官损害，如肺炎、肝炎、胃肠道溃疡、视网膜炎、大脑病变、内分泌与生殖系统受累现象。在艾滋病患者，上述器官损害尤为多见。在器官移植受者，CMV 感染的发病率取决于免疫抑制的程度以及器官移植的种类。CMV 感染可增加排斥以及真菌和细菌感染的发生率。

【诊断和鉴别诊断】

（一）诊断依据

1. 临床表现

(1)婴幼儿患者母亲于妊娠期有可疑 CMV 感染史，如肝炎、肺炎、异常淋巴细胞增多症等；先天性畸形；新生儿黄疸延迟消退，肝、脾肿大，重度溶血性贫血；白细胞增多伴异常淋巴细胞增多；有颅内钙化、脑部症状原因不明者。

(2)年长儿童及成人单核细胞增多而嗜异性凝集试验阴性；间质性肺炎或原因不明的肝炎；器官移植后接受免疫抑制治疗，发生传染性单核细胞增多而嗜异性凝集试验阴性等情况均应考虑本病。

2. 实验室检查　确诊有赖于检出病毒（或病毒组分）或找到包涵体，以及血清学检查。近年采用针对即刻早期抗原的单克隆抗体检测组织标本中的感染细胞，以及应用核酸杂交技术，用核酸探针检测标本中的病毒 DNA，具有快速的优点。

(1)CMV 培养:CMV 易于在人成纤维细胞培养基中生长,一般需 1～4 周才出现细胞病变,应用单克隆抗体和核酸探针技术可加速检出。典型的、具有特征性的细胞病变有诊断价值;有可疑时,可从病毒制备抗原,用已知抗血清加以识别。PCR 技术已应用于快速检出和识别 CMV。

(2)血清学检查:补体结合试验欠敏感,间接 IFA 试验和抗补体免疫荧光(ACIF)试验则较敏感且较补体结合试验早 1～2 个月出现阳性结果。其他尚有间接血凝试验、RIA、乳胶凝集、以及不同的 ELISA 等。双份血清抗体效价 4 倍升高或血清 IgM 阳性表明新近感染或潜伏的病毒被激活。

(二) 鉴别诊断

先天性 CMV 感染应与弓形虫病、风疹、单纯疱疹(四者组成 TORCH 综合征)、新生儿败血症等鉴别;后天获得性 CMV 感染应与 EB 病毒所致的传染性单核细胞增多症、病毒性肝炎、肺炎等鉴别。

【治疗】

更昔洛韦在体外抗 CMV 活性 10～100 倍强于阿昔洛韦,被许可用于艾滋病患者的 CMV 视网膜炎,以及器官移植患者以预防 CMV 感染。治疗视网膜炎的剂量为 5mg/kg 静脉注射,每天 2 次,共 2～3 周,继以每天 5mg/kg,可延缓疾病的发展。但在停止用药后 2～5 周临床症状复现,病毒学检查又阳转,故宜长期应用维持量(每天 5mg/kg,每周 5d),常因发生白细胞减少而不得不中止治疗。

磷甲酸钠能抑制疱疹病毒的 DNA 聚合酶和人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)的逆转录酶。已获批准用于艾滋病患者并发 CMV 视网膜炎,剂量为 60mg/kg,每天 3 次,共 3 周,继以每天 90mg/kg 维持量,可延缓视网膜炎的进展。本品可引起肾毒性、电解质失衡、抽搐、恶心等副作用。

【预防】

病人的分泌物和排泄物应予消毒处理。孕妇及照料儿童和免疫缺陷患者的工作人员应注意个人卫生以防感染。输血或器官移植供者血清学检查 CMV 应为阴性。预防措施重点在于开发疫苗,高效价免疫球蛋白用于骨髓移植者可降低原发 CMV 感染的发生率,有待进一步研究。

(徐肇玥)

## 第十三节 艾 滋 病

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(*human immunodeficiency virus*,HIV)所致的一种传染病。$CD4^+$细胞为 HIV 的靶细胞,由于该免疫细胞受损,导致机体免疫功能破坏,由此产生各器官的机会性感染和恶性肿瘤而威胁生命。

【病原学】

HIV 属于逆转录病毒(*retrovirus*)科,慢病毒(*lentivirus*)亚科。HIV 分两型,即 HIV-1 及 HIV-2,在世界范围内流行的主要由 HIV-1 所致,HIV-2 仅在西非呈地方性流行。

HIV 为球状,含 20 面体立体结构,直径 100nm。外膜有 72 个钉状突起,含两个外膜蛋

白：即 gp120 和 gp41。核心含两个分子单股正链 RNA、逆转录酶、整合酶、核衣壳蛋白 P24 及 P17 等。

HIV-1 基因可分为 3 类，即结构、附加及调节基因。结构基因含群抗原基因(gag)、聚合酶(pol)、包膜基因(env)等。gag 基因编码 $5.5\times10^4$ 的多聚蛋白，该多聚蛋白可裂解为 P17 及 P24，后者在感染病人中可以检测到。pol 基因则与各种酶的功能相关，如逆转录酶、RNA 酶、整合酶等。env 基因编码 gp160 多聚蛋白，后者裂解为 gp120 及 gp41。后两者及 P17 和 P24 均具免疫原性，在血清诊断学中极为重要。调节基因参与病毒复制的调节；附加基因并非复制所必需，其作用尚待明确。

该病毒对热敏感，56℃ 30min 处理后，感染力减至 1%；易被乙醚、丙酮、乙醇(20%)、次氯酸钠(0.2%)、氢氧化钠(40mmol/L)和戊二醛(1%)等灭活。对电离辐射和紫外线等的抵抗力均较强。

【流行病学】

最早的艾滋病病例发现于 1981 年中期，目前已在世界范围内传播，估计每天新感染人数为 3 000～10 000 人，其中 80%的新感染者在发展中国家，专家估计我国的感染者可能在 5 万以上。

(一) 传染源

病人和无症状带毒者为主。

(二) 传播途径

目前已明确有三大传播途径，即性传播、血液传播及母婴传播。

性传播包括同性恋与异性交。同性恋是最早认识到的途径，但近年来由此方式获得艾滋病的比例有下降趋势，而异性交传播 HIV 的地位日趋重要。

血液传播的方式有多种，其中静脉吸毒占有重要地位，我国的感染者中大多由此获得，其他则如输全血、血细胞成分、血浆成分、凝血因子等，均可传播。

母婴传播乃由带 HIV 的母亲通过胎盘传给婴儿或婴儿在通过产道时感染获得。

(三) 人群易感性

普遍易感，与个人生活方式、卫生习惯、社会因素有关。

【发病机制】

目前还有许多问题尚待澄清，已明确的有如下一些。

HIV 对 $CD4^+$ 细胞的亲嗜：$CD4^+$ 细胞包括淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞等，该类细胞表面含受体。目前已知 $CD4^+$ 细胞抗原是受体的组成部分，HIV 外膜上的 gp120 与 $CD4^+$ 具强大亲和力，使 HIV 与 $CD4^+$ 细胞接上，继而 HIV 的透膜蛋白(即 gp41)穿透 $CD4^+$ 细胞膜，HIV 去外壳后，其核心部分进入细胞质中。核心中的第 1 条 RNA 在逆转录酶作用下转化为 DNA，继之以该 DNA 为模板，第 2 条 RNA 也转变为 DNA。在整合酶的作用下，新形成的 DNA 被整合到宿主细胞的 DNA 中，使感染持续存在。整合后，并无病毒蛋白合成，成为潜伏状态。其后在某些目前尚不清楚的因素作用下，DNA 又转化为 RNA，并产生新病毒蛋白与酶，组合新的病毒，离开宿主细胞并重新感染其他细胞。

免疫细胞受感染后有量与质的改变，数量改变的原因有二：其一为 $CD4^+$ 与 HIV 的 gp120 结合后介导 ADCC，破坏了免疫细胞；其二是 HIV 也感染骨髓干细胞，造成 CD4 免疫细胞数量减少。

质的改变即功能的变化，CD4 细胞即 $T_H$ 细胞，其受损后，导致 γ-干扰素、IL-2 的量减少，迟发性过敏反应削弱，使机体易于感染；HIV 感染单核细胞后，造成后者处理抗原能力下降，亦有助于感染；T 细胞功能变化间接影响 B 细胞功能，表现为 $IgG_2$ 及 $IgG_4$ 的量下降，易引起嗜血杆菌、肺炎球菌、金黄色葡萄球菌感染；此外，NK 细胞上的 CD16 抗原具有对感染及肿瘤的免疫监控作用。HIV 感染后，由于淋巴因子产生的障碍，影响了 NK 细胞的功能，使机体易致机会感染及肿瘤。

【临床表现】

本病潜伏期长短不一，短者数月，长者十余年，平均 9.8 年。病程有以下数期。

（一）急性感染

感染 HIV 后，部分患者出现一过性症状，如急起发热，出汗，头痛，咽痛，恶心，厌食，关节、肌肉痛及全身不适等，CD4/CD8 细胞比例倒置，此期仅 1～2 周。

（二）无症状感染

常持续较长时间，该期 T 细胞数量可以正常。除血清 HIV 抗体阳性外，无任何症状。

（三）持续性淋巴结肿大综合征

是指除腹股沟以外，其他两处以上淋巴结肿大，直径＞1cm，持续 3 个月以上，又无其他原因可解释者，多为对称性，伴疲劳、发热、全身不适及体重减轻等。

（四）艾滋病期

1990 年我国卫生部试行确定艾滋病的标准。该标准的前提为艾滋病病毒抗体阳性，又具以下任何一项者可确诊：①近期（3～6 个月）体重减轻 10%以上，且持续发热 38℃ 1 个月以上；②近期（3～6 个月）体重减轻 10%以上，且持续腹泻（每天 3～5 次）1 个月以上；③卡氏肺孢子虫肺炎；④卡波济肉瘤（KS）；⑤明确的真菌或其他条件致病菌感染。

该期的临床表现以机会感染及机会肿瘤为主。

1. 呼吸系统　以卡氏肺孢子虫肺炎最为常见，占肺部感染的 80%，是艾滋病的主要死因。本病由卡氏肺孢子虫所致，引起间质性浆细胞肺炎，肺内呈弥漫性、间质性及肺泡性水肿，肺泡中充满卡氏肺孢子虫，导致发热、干咳、呼吸增快、呼吸困难、紫绀及通气功能障碍。病人可死于呼吸衰竭。在痰、胸腔积液、气管灌洗液及气管活组织检查中可找到病原体。

结核杆菌及鸟分枝杆菌均为肺部感染的重要病原，其他病原有弓形虫、隐球菌、类圆线虫、CMV、疱疹病毒及军团菌等。

机会性肿瘤以 KS 为主，在有皮肤损害者中，尸检见肺部 KS 者占 50%。

2. 消化系统　3/4 的患者可以出现消化系统病变。念珠菌、CMV、疱疹病毒可侵犯口咽、食道。隐孢子虫、CMV、鸟分枝杆菌可引起腹泻及消化不良综合征，也可致肝脏损害，其中以隐孢子虫所致腹泻最为重要。KS 也可侵及胃、肝脏等。

3. 泌尿系统　CMV 及 EB 病毒可引起免疫复合物肾炎；HIV 本身则可引起 HIV 相关性肾病；艾滋病中的吸毒者，可由海洛因导致海洛因相关肾病。

4. 中枢神经系统　最多见者为隐球菌脑膜炎、CMV 所引起的亚急性脑炎，此外还有弓形体脑脓肿、鸟分枝杆菌感染等；HIV 本身也可致亚急性脑炎。肿瘤则以淋巴瘤及 KS 为主。

5. 造血系统　可见粒细胞、血小板减少及贫血等，非霍奇金淋巴瘤为机会肿瘤。

6. 眼部　常见 CMV 及弓形体所致视网膜炎，肿瘤则可见 KS。

7. 皮肤、粘膜　口腔粘膜易感染念珠菌，皮肤易发生单纯疱疹口炎、肛周溃疡及带状疱

疹、水痘、真菌感染等。

【实验室检查】

（一）血常规

常见红细胞、血红蛋白降低，白细胞数常减至 $4.0\times10^9/L$ 以下，淋巴细胞明显减少，多数 $<1.0\times10^9/L$。

（二）免疫学变化

表现：①CD4/CD8 细胞比例下降，正常人为 1.75～2.1，艾滋病病人常<1.0；②迟发性变态反应皮肤试验阴性，淋巴细胞在丝裂原刺激时，转化率降低，IL-2 及 γ-干扰素减少；③B 细胞功能失调，免疫复合物增多，出现自身抗体，如 RF、抗核抗体等。

（三）巨噬细胞产物的测定

巨噬细胞被激活后，其产物为 $\beta_2$ 微球蛋白及新蝶呤，血清水平升高标志巨噬细胞被激活。

（四）HIV-1 的血清学检测

大多数感染者在感染后 3 个月内血清抗体阳性，常用 ELISA 作为筛选试验。由于可有假阳性出现，需进一步作免疫印迹法(Westhern 印迹，WB)予以确诊。

（五）病毒学检查

1. 病毒分离　从患者的淋巴细胞、血液、精液中均可分离出病毒，但方法复杂，目前只用于实验研究。

2. 测定 gp120 及 P24，灵敏性较高。

3. 用 Northern 印迹检测 HIV 的 RNA，特异性强，但操作复杂。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

1. 流行病学资料　详细询问流行病学危险因素，如是否来自艾滋病流行区，有无乱交及同性恋史，是否接受过输血及血制品，有无静脉药瘾等。

2. 实验室及临床资料　HIV 抗体阳性是确诊的先决条件，免疫学检测有助于判断病程的发展。

临床病例的确诊依赖上述卫生部颁布的标准，不难掌握。

（二）鉴别诊断

艾滋病的发热、消瘦、乏力等需与结核、结缔组织病鉴别。

淋巴结肿大需与良性性病性淋巴结综合征相鉴别，也应与霍奇金病、血液病区别。

【预后】

发展至艾滋病阶段者预后凶险，病死率高，3 年存活率 4.2%，4 年以上存活率仅1.4%。

【治疗】

目前尚无抗 HIV 的特效药物，仍采取综合措施。

（一）一般治疗

患者应卧床休息，给予高热量、高维生素饮食，维持水、电解质平衡。

（二）抗病毒治疗

1. 齐多夫定(叠氮脱氧胸苷，AZT)　广泛用作第 1 线药物，通过抑制逆转录酶而阻止病毒复制。不良反应有骨髓抑制、肌炎、头痛、恶心、呕吐等。口服 200mg，每 8h 1 次，或

100mg 口服，每天 5 次，也可静脉注射，每 4h100～150mg，2 周后改为口服。

2. 双脱氧肌苷(ddI)　1991 年批准使用。该药在体内的转化物能竞争抑制 HIV 逆转录酶。用于 AZT 治疗失败者及不能耐受者。体重>60kg 者用 200mg，每天 2 次；<60kg 者用 100mg，每天 2 次。不良反应为胰腺炎及周围神经炎等。

3. 双脱氧胞苷(ddC)　1992 年上市，也为逆转录抑制剂。剂量为 0.75mg/kg，每天 3 次，加 AZT 200mg，每天 3 次。不良反应为周围神经炎、发热、皮疹等。

其他的非核苷逆转录酶抑制剂、重组可溶性 CD4 细胞、基因治疗等正在研制中。

（三）机会感染及机会肿瘤的治疗

参照各有关疾病的治疗。

【预防】

（一）宣传教育

普及艾滋病知识，增强预防的自觉性。

（二）控制传染源

对 HIV 感染者统一管理。

（三）切断传播途径

禁毒及取缔商业性活动，严格筛选献血员，推广一次性注射器等。

（四）疫苗研制

目前着眼于包膜糖蛋白 gp120 及 gp160 疫苗的研制，其保护作用尚待证明。

（潘孝彰）

# 第三章 立克次体病

## 第一节 流行性斑疹伤寒

流行性斑疹伤寒(epidemic typhus),又称虱传斑疹伤寒(louse-borne typhus)或典型斑疹伤寒,是普氏立克次体(*Rickettsia Prowazekii*)通过体虱传播的急性传染病。其临床特点为持续高热、头痛、瘀点样皮疹(或斑丘疹)和中枢神经系统症状。自然病程为2～3周。患该病后数月至数年,可能出现复发,称为复发型斑疹伤寒,又称Brill-Zinsser病。

**【病原学】**

病原为斑疹伤寒群的普氏立克次体。基本形态呈微小球杆状,大小为(0.3～1μm)×(0.3～0.4μm)。革兰染色阴性。通常寄生于人体血管内皮细胞胞质和体虱肠壁上皮细胞内。病原虽需在真核细胞内生长繁殖,但因具有细胞壁,DNA和RNA同时存在,故大多认为立克次体乃介于细菌和病毒之间,比较接近对营养苛求的某些革兰阴性杆菌。

普氏立克次体具有三羧酸循环和谷氨酸代谢的许多酶类,以谷氨酸为主要的能量来源,但不能利用葡萄糖,属于非葡萄糖分解性代谢的微生物。普氏立克次体含有内毒素样物质,对热、紫外线、一般化学消毒剂均很敏感,56℃ 30min和37℃ 5～7h即被杀灭,对低温和干燥有较强的耐受力。

**【流行病学】**

流行性斑疹伤寒呈世界性分布。近年来,该病的发病已大为减少,主要见于非洲。建国后由于人民生活的改善与防疫措施的加强,该病在国内已基本得到控制,仅寒冷地区的郊区农村等有散发或小流行。

**(一)传染源**

病人是该病的唯一或主要传染源。病人自潜伏期末1～2d至热退后数天均具传染性,整个传染期2～3周,但以第1周的传染性为最强。病原在某些患者体内可长期潜伏于单核—吞噬细胞系统,在人体免疫力相对降低时即增殖而导致复发。

近年来的研究发现,除人之外,飞行松鼠也是普氏立克次体的贮存宿主,但使人受染的途径尚不明确。

**(二)传播途径**

体虱是传播该病的主要媒介,头虱和阴虱虽也可作为媒介,但意义不大。体虱专吸人血,在适宜温度下行动活跃,易在人群中散布。受染体虱的唾液中并不含有立克次体,但当吮吸人血时同时排泄含病原体的粪便于皮肤上,此时病原体可通过裂痕和抓破处进入体内。有时人因抓痒而将虱压碎,或有将虱咬碎的坏习惯者,则虱体内的病原体也可通过皮肤和口腔粘膜破损处使人受染。干虱粪中的病原体可成为气溶胶而被吸入呼吸道,或由眼结膜进入体内而发生感染。

虱吮吸患者血液时将病原体吸入胃肠道，在虱肠壁上皮细胞内繁殖生长，4～5d后细胞因肿胀过甚而破裂，于是大量立克次体进入肠腔，并随虱粪排出体外。一般在受染后7～10d，虱本身可因感染所致的肠阻塞而死亡。虱体内的立克次体并不经虱卵传代。虱离高温患者及死亡者而趋健康人，因而有利于该病的传播。

迄今为止，以病人为传染源，体虱为传播媒介这一"人—虱—人"的传播方式，仍是该病流行病学的基本状况。

（三）易感者

各年龄组对该病均具高度易感性，15岁以下的儿童得该病时病情较轻。轻型或不典型病例并不少见，一次得病后有相当持久的免疫力，偶可再次感染发病。

该病的流行以冬、春季多见，因气候寒冷，衣着较厚，且少换洗，故有利于虱的寄生和繁殖。该病以往较多发生于寒冷地区，但近年来非洲等地有较多病例报告。

【发病机制与病理】

本病的发病主要是病原体所致的血管病变、毒素引起的毒血症及变态反应。普氏立克次体的靶细胞为血管内皮细胞，病原体侵入人体后，先与靶细胞膜上的受体结合（吸附），然后依赖其磷脂酶A对细胞膜的损伤作用，以穿入方式进入靶细胞，并在细胞内生长繁殖，导致细胞破裂和病原体逸出，引起立克次体血症，播散至全身各器官。病原体死亡后释出的毒素（脂多糖）引起一系列毒血症症状，于早期最为突出。病程第2周出现的免疫变态反应则使原有损害加重，特别是血管病变加重。

增生性、血栓性或坏死性血管炎是本病的基本病变。血管内皮细胞大量增生形成血栓，血管壁有节段性或圆形坏死。血管外膜有浆细胞、单核细胞和淋巴细胞浸润，致血管周围出现具有一定特征的粟粒性结节或肉芽肿，称斑疹伤寒结节。此种病变可遍布全身，尤以皮肤的真皮、心肌、脑及脑膜、肺、肾、肾上腺及睾丸等处较著，导致临床上各种相应症状。

【临床表现】

一般分为典型和轻型两种，也可有复发型。

（一）典型斑疹伤寒

潜伏期为5～21d，平均10～12d。少数患者有2～3d的前驱症状，如疲乏、头痛、头晕、畏寒、低热等。大多起病急骤，伴寒战、剧烈持久头痛、周身肌肉疼痛、眼结膜及睑部充血等。

1.发热　体温于发病第2～4天即达高峰（39～40℃以上），第1周呈稽留型，第2周起有弛张趋势。热程通常为14～18d，体温于2～4d内迅速退至正常。近年来报道的病例中，其热型多为弛张型或不规则，可能与抗生素的应用有关。

2.皮疹　约90％以上病例有皮疹，为本病的主要特征。多于第4～5病日出现，1～2d内皮疹由躯干遍及全身，但面部通常无疹，下肢皮疹也较少。疹呈圆形或卵圆形，直径2～4mm，初为鲜红色斑丘疹，压之退色，继转为暗红色或出血性。皮疹于5～7d消退，瘀点样疹可持续1～2周，常遗留色素沉着。

3.中枢神经系统症状　可很早出现，表现为惊恐、兴奋、剧烈头痛，发疹期可出现神志迟钝、谵妄，偶有脑膜刺激征，肌肉和舌震颤，昏迷，大、小便失禁，吞咽困难，听力减退等。

4.心血管系统症状　可有心率加快，与体温升高一般成正比。有中毒性心肌炎时可出现奔马律、心律失常、低血压，甚至循环衰竭。

5.其他　约90％病人有脾肿大，少数病人肝脏轻度肿大。尚有咳嗽、胸痛、呼吸急促、恶

心、呕吐、纳差、腹胀、便秘等，偶有黄疸、紫绀、肾功能减退等。

体温下降后除严重者的神经系统症状外，各种症状均见好转。

（二）轻型

国内近年来轻型病例较多见，其特点为：①热程较短（8～9d）、热度较低（39℃左右）；②毒血症症状较轻，但仍有明显周身疼痛；③皮疹呈充血性斑丘疹，见于胸、腹部，无疹者也占一定的比例；④神经系统症状轻，持续时间短，主要表现为头痛、兴奋等；⑤肝、脾肿大不多见。

（三）复发型斑疹伤寒

我国很少见，系由于第1次发病后，立克次体在人体内长期存在，一旦机体免疫力下降，可再度繁殖而引起复发。临床特点为病情常较轻，发热低，热程短（7～11d），虽可有明显头痛，但无其他神经系统症状，无皮疹或仅有稀少斑丘疹，并发症少，病死率低。外斐反应常阴性，但普氏立克次体补体结合试验常阳性。

【实验室检查】

（一）血、尿常规

白细胞计数多在正常范围内，约1/4在$10\times10^9$/L以上，少数<$5\times10^9$/L。血小板一般下降，嗜酸性粒细胞显著减少或消失。常见蛋白尿，偶有红细胞、白细胞及管型。

（二）血清学试验

宜取双份或3份血清标本（初入院、第2周和恢复期），效价有4倍以上增长者有诊断价值。常用方法有以下几种。

1. 外斐反应　原理为普氏立克次体与变形杆菌$OX_{19}$有部分相同抗原，故该病患者的血清对该株可产生较高效价的凝集反应，一般>1∶320，但常在第2周末始达有意义的水平或高峰，随后效价迅速下降，而于3～6个月内转为阴性。阳性率为70%～85%。该试验特异性较差，其他立克次体病和非立克次体病（变形杆菌尿路感染、钩端螺旋体病、回归热、疟疾、伤寒等）也可出现阳性反应，但其效价大多较低，很少有动态改变。复发型斑疹伤寒的外斐反应往往阴性，或凝集效价<1∶160。

2. 补体结合试验　第1周内即可达有意义的效价（1∶40），阳性率为50%～70%；第2周达高峰，阳性率可达90%以上。特异性强，可用于区别该病和地方性斑疹伤寒。阳性可持续很长时间，故可用于流行病学调查。

3. 立克次体凝集试验　特异性强，阳性率高，操作方便，微量法更可节省抗原，病程第5天即可有80%以上病例呈阳性，第2～3周阳性率可达100%，效价可达1∶2 560。效价于1个月后迅速下降而于数月内消失，因而不适于追溯性诊断。地方性斑疹伤寒可出现较低效价的阳性反应。

4. 微量间接血凝试验　灵敏度高，特异性强，用来检测特异性抗体，与其他立克次体感染无交叉反应。亦可用此种可溶性抗原免疫动物，制成抗血清，进行间接血凝抑制试验来检测抗原，适用于早期诊断。

5. 微量间接IFA　用于检测血清中特异性抗体，敏感性高，特异性强。因可检测特异性IgM，可用于早期诊断及与其他立克次体病鉴别。

（三）分子生物学检测

用DNA探针技术或PCR方法检测标本中普氏立克次体特异性DNA，具有快速、敏

感、特异性强等优点，但适用于实验研究，临床上难以常规开展。

（四）*病原分离*

一般不用于临床诊断，但在某些必要情况下用于确诊。立克次体血症通常在病后1周内出现，宜在抗菌药物应用前采血3～5ml接种于豚鼠腹腔内。7～10d后有发热反应，取鞘膜或腹膜作刮片检查，或取脑、肾上腺、脾等组织作涂片镜检，可找到位于胞质内的大量立克次体。豚鼠阴囊仅有轻度发红而无明显肿胀，可供与地方性斑疹伤寒鉴别时参考。

（五）*其他*

有脑膜刺激征者宜作脑脊液检查，外观大多澄清，白细胞及蛋白稍增多，糖一般正常。心电图可示心肌损害如低电压、T波及S-T段改变等。少数患者可有肝、肾功能的改变。

【诊断与鉴别诊断】

流行病学资料如当地流行情况、发病季节、疫区旅行史、被虱叮咬等有重要参考价值。临床症状如热程、皮疹出现日期及其性质、明显中枢神经系统症状等均有助于诊断。外斐反应的效价较高（1∶320以上）及（或）动态改变（双份血清比较有4倍以上增长）即可确定诊断，有条件者可加作补体结合、微量凝集、间接血凝等试验。

该病需与地方性斑疹伤寒、伤寒、恙虫病、麻疹、流行性脑脊髓膜炎、回归热、钩端螺旋体病、流行性出血热等区别。地方性斑疹伤寒的发病季节在夏、秋，病情一般较轻，豚鼠阴囊反应阳性，补体结合试验阳性等；伤寒有特殊并发症，血培养阳性等；恙虫病的局部焦痂和淋巴结肿大、血清学试验阳性等；麻疹有典型皮疹及粘膜斑等；流行性脑脊髓膜炎的脑脊液改变、皮疹涂片阳性等；回归热的热型、腓肠肌压痛、外周血涂片阳性等；钩端螺旋体病的全身出血倾向、特殊并发症、血清凝溶试验阳性等；流行性出血热的球结膜出血、急性肾功能衰竭、血清学试验阳性等均有助于鉴别。回归热和本病可发生于同一患者，应予注意。

【并发症】

支气管肺炎是本病的常见并发症，其他尚有中耳炎、腮腺炎、心内膜炎、脑膜脑炎等，偶见趾（指）坏死、胃肠道出血、胸膜炎、流产、急性肾炎等。

【预后】

预后取决于患者年龄、一般状况、有无并发症、治疗早晚等。有严重毒血症、支气管肺炎、显著中枢神经系统症状等预后不良。如能早期诊断，及时用抗生素治疗，多可治愈，病死率约为1.5%。

【治疗】

（一）*一般治疗*

卧床休息，保证足够水分及热量，做好护理，防止并发症。

（二）*病原治疗*

四环素类抗生素和氯霉素对该病具有特效，服药后12～48h病情即有明显好转，体温于24～96h内降至正常。四环素的成人剂量为每天2g，也可用多西环素，成人剂量为每天0.2～0.3g顿服，小儿用量酌减，疗程均为3～6d。如合用甲氧苄啶（TMP）疗效更好，成人每天0.2～0.4g，分2次服用。氯霉素成人剂量为每天1.5～2g，分3～4次口服，疗程3～6d，因不良反应较大而不宜作为首选。

（三）*对症治疗*

剧烈头痛等神经系统症状明显时，可用止痛镇静药。毒血症症状严重者可短期用肾上腺

皮质激素。

【预防】

应采用以灭虱为中心的综合措施，灭虱是控制流行和预防发病的关键。

（一）管理传染源

患者应予以灭虱处理，灭虱后可以解除隔离。给病人沐浴、更衣，毛发部位需清洗多次，并喷入杀虫粉剂如1%～3%马拉硫磷等于衣服及毛发内。

（二）切断传播途径

加强卫生宣传，勤沐浴、更衣，衣、被等可用干热、湿热、煮沸等物理灭虱法处理，温度宜保持在85℃以上30min；也可用环氧乙烷熏蒸法化学灭虱，熏蒸6～20h，合适温度为20～30℃。

（三）保护易感者

对疫区居民及新入疫区人员应注射疫苗，常用的是鸡胚或鼠肺灭活疫苗，皮下注射2次；亦可用减毒E株活疫苗，注射1次即可，免疫效果维持5年。但均只可减轻病情，而不能明显降低发病率，故不宜代替灭虱。

（张继明）

## 第二节　地方性斑疹伤寒

地方性斑疹伤寒（endemic typhus）也称鼠型斑疹伤寒（murine typhus），乃鼠蚤媒介传播的急性传染病。其发病机制、临床表现和治疗与流行性斑疹伤寒相似，但病情较轻、病程较短，皮疹很少呈出血性。近年来我国仍有该病发生，一些地区如西安、河北等有本病流行。

【病原学】

病原为莫氏立克次体（*Rickettsia mooseri*），其形态、染色和对热、消毒剂的抵抗力与普氏立克次体相似；两者的耐热、可溶性抗原相同，故可产生交叉反应，而不耐热的颗粒性抗原各具特异性，可借补体结合试验及立克次体凝集试验等而相区别。莫氏立克次体所致的豚鼠阴囊反应远较普氏立克次体所致者明显，对小鼠和大鼠的致病性也较强，可用来保存、传代及分离病原体。而大鼠、小鼠对普氏立克次体均不敏感。

【流行病学】

地方性斑疹伤寒散发于全球，多见于热带和亚热带，属自然疫源性疾病。本病以晚夏和秋季发生者较多，并可与流行性斑疹伤寒同时存在于某些地区。

（一）传染源

家鼠是该病的主要传染源，以鼠→鼠蚤→鼠的形式在鼠间传播。鼠感染后大多并不死亡，而鼠蚤只在鼠死后才吮人血而使人感染。有资料认为，病人及牛、羊、猪、马、骡亦可作为传染源。

（二）传播途径

鼠蚤吮病鼠血时，病原随血进入蚤肠繁殖，但蚤并不因感染而死亡，病原体且可在蚤体内长期存在。当受染蚤吮吸人血时，同时排出含病原体的蚤粪和呕吐物于皮肤上，立克次体可经抓破处进入人体；或蚤被打扁压碎后，其体内病原体也可经同一途径侵入。进食被病鼠排泄物污染的食物也可得病，干蚤粪内的病原体偶可成为气溶胶，经呼吸道或眼结膜而使人

受染。

（三）易感者

人对该病普遍易感，病后可获持久的免疫力，与流行性斑疹伤寒有交叉免疫。

【发病机制和病理】

与流行性斑疹伤寒基本相同，但血管病变较轻，小血管中血栓形成较少见。

【临床表现】

潜伏期 8～14d，多数为 11～12d。临床症状与流行性斑疹伤寒相似，但中枢神经系统症状较轻，病程较短。

1. 发热　大多起病急骤，一般在 39℃左右，可为稽留热，亦可为弛张热，伴全身酸痛、头痛、结膜充血。热程一般为 9～14d，发热多逐渐消退。

2. 皮疹　50%～80%患者出现皮疹，但近年国内有报道出现皮疹者少于 10%。皮疹出现时间及特点与流行性斑疹伤寒相似，但皮疹数较少，且多为充血性，出血性皮疹极少见。

3. 中枢神经系统症状　可有头痛、头晕、失眠等，症状常较轻。脑膜刺激征，谵妄，昏迷，大、小便失禁等均少见。

4. 其他　约 50%病人有脾轻度肿大，肝肿大少见。心肌很少受累，循环系统症状少见。并发症少见。

【实验室检查】

白细胞总数及分类多正常。患者血清也可与变形杆菌 $OX_{19}$发生凝集反应，效价为 1：160～1：640；阳性反应出现于第 5～17 病日。做补体结合试验和立克次体凝集试验可与流行性斑疹伤寒区别。特异性核酸检测仅用于实验研究。

【诊断与鉴别诊断】

诊断以流行病学资料、热程、皮疹、外斐反应等为主要依据，有条件者可做补体结合试验或立克次体凝集试验等进一步确诊。该病需与伤寒、流行性斑疹伤寒、流感、恙虫病等相区别。

【预后】

由于该病病情轻，并发症少，故预后好。用抗生素治疗后很少有死亡者。

【治疗】

同流行性斑疹伤寒。

【预防】

从灭鼠、灭蚤着手。预防接种同流行性斑疹伤寒，对象为灭鼠工作人员及与莫氏立克次体有接触的实验室工作人员。

（张继明）

## 第三节　恙　虫　病

恙虫病（tsutsugamushi disease，scrubtyphus）是由恙虫病立克次体（*Rickettsia tsutsugamushi*）（东方立克次体）引起的急性传染病，由恙螨幼虫作为传播媒介。本病临床特征为持续高热、毒血症症状、皮疹、焦痂、淋巴结肿大等。

【病原学】

恙虫病立克次体呈球杆菌状，多成对分布，大小为(0.3～0.5μm)×(0.8～20μm)。病原体寄生于细胞质内。对热及化学消毒剂均很敏感，55℃ 10min 即失去活力，0.5%石炭酸可将其杀灭。

不同地区、不同株间的抗原性常有差异。除具有特异性抗原外，还具有与变形杆菌 $OX_K$ 相同的抗原物质，故病人血清能与变形杆菌呈交叉凝集反应，称外斐反应，以此可作为辅助诊断用。

【流行病学】

本病多发生于东南亚、日本太平洋岛屿。国内主要见于东南和西南地区，特别是沿海各省如台湾、福建、广西、广东、浙江、江苏等。受啮齿类和恙螨孳生繁殖的影响，本病的流行有明显的季节性和地区性。一般自 5 月开始发病，以 6～8 月为高峰，但也有呈冬季型和全年型。

（一）传染源

本病与地方性斑疹伤寒一样，也属自然疫源性疾病，主要流行于啮齿动物中。鼠类(野鼠和家鼠)感染后多无症状，而在体内长期保存病原体，是本病的主要传染源。

（二）传播途径

传播本病的恙螨有地理纤恙螨、高里纤恙螨、红纤恙螨等。恙螨很微小，成虫长度不超过 1mm，色呈橘红、红或淡黄。恙螨多集居于杂草丛生的田野或丛林中，恙螨幼虫叮咬感染鼠后即跌落在地上而发育为稚虫、成虫。各期虫体均带有立克次体，且可经卵传给下一代；受染第 2 代幼虫叮咬鼠类时，又可将病原体感染健康鼠，如此循环不已。人在疫区的田野和草地上工作或卧息时，可因被受染幼虫叮咬而感染。在农忙和洪水期间易发生流行。

（三）人群易感性

人对恙虫病普遍易感，以 21～40 岁居多。农民、与草地频繁接触的青少年、从事野外劳动者易得本病。男多于女。人得病后有较持久的免疫力。

【发病机制与病理】

受恙螨幼虫叮咬后，局部可发生丘疹、溃疡或焦痂。病原体在局部繁殖，继经淋巴系统进入血循环而产生立克次体血症。病原体释出的毒素是致病的重要因素，可导致各脏器的炎性和变性病变，以及临床上的毒血症症状。

全身淋巴结轻度肿大，溃疡或焦痂附近的淋巴结肿大较著，中央可呈坏死。内脏普遍充血，脾肿大数倍，肝轻度肿大并有局灶性坏死，心肌有局灶性或弥漫性炎症。肺充血伴有支气管肺炎和胸腔积液，脑有淋巴细胞性脑膜炎，脑干处可见小出血点。肾有时呈广泛的急性炎症变化，其皮质苍白、肿胀。胃肠道特别是回肠下端常广泛充血。

【临床表现】

潜伏期一般为 10～14d，起病突然，体温迅速上升，高达 39～40℃以上，伴寒战、剧烈头痛、四肢酸痛、恶心、呕吐、便秘、颜面潮红、结膜充血、咳嗽、胸痛等。个别患者诉眶后痛及眼球转动痛。严重患者有谵妄、重听、神志改变等神经系统症状以及心率增速或减慢、微循环障碍等心血管系统症状。

1. 焦痂和溃疡　为本病特征之一，见于 65%～98%患者。幼虫叮咬处先出现红色丘疹，成水疱后破裂，中央坏死结褐色或黑色痂，称为焦痂。痂皮脱落后成小溃疡，直径为 1～15mm，平均约 5mm，边缘略耸起，底部为淡红色肉芽组织。一般无痛痒感，偶继发化脓。多数

只有一个焦痂,但也可多至2～3个,甚或10个以上。焦痂多见于腋窝、腹股沟、会阴、外生殖器、肛门等处,但其他部位也可发现。

2.淋巴结肿大　焦痂附近的局部淋巴结肿大如核桃或蚕豆大小,有压痛可移动,不化脓,消失较慢。全身浅表淋巴结可轻度肿大。

3.皮疹　为斑疹或斑丘疹,暗红色,加压即退,少数呈出血性;大小不一,一般为3～5mm,以胸、背和腹部较多,向四肢发展。少数患者在第7～8病日时上腭和颊部出现小红色皮疹。皮疹的发生率自30%～100%不等,一般持续3～7d后逐渐隐退。

4.其他　心肌炎比较常见,表现为心音弱、舒张期奔马律等。也有出现相对缓脉者。10%～12%的患者有轻度肝、脾肿大,脾肿大占30%～50%。此外,尚有全身感觉过敏,全身皮肤潮红,肺部干、湿啰音等。

本病的自然病程为17～21d,热渐退,经特效药物处理后病程有明显缩短。

【并发症】

有支气管肺炎、脑炎、胸膜炎、中耳炎、腮腺炎、流产、血栓性静脉炎、DIC、感染性休克等。国内所见的并发症较少,以支气管肺炎和心血管功能不全较多见。

【实验室检查】

(一)血、尿常规

白细胞计数减少或正常,有并发症时则增多。半数患者尿中有蛋白质,偶见红细胞、白细胞及管型。

(二)血清免疫学试验

1.外斐试验　患者血清可与变形杆菌$OX_K$株发生凝集反应,病程第1周仅30%阳性,第2周末为60%左右,第3、4周可达80%～90%。效价自1∶80～1∶1 280以上不等,随病程而逐渐增高;第4周后开始下降,至第8～9周多数转为阴性。单份血清的诊断意义不大。

2.其他有补体结合试验及IFA等。

3.动物接种　可取高热期病人全血0.3～0.5ml接种于小鼠腹腔,动物一般于第10天发病,而于11～16d内死亡。取肝、脾或腹膜作涂片或印片,经染色(最好用荧光抗体)后可检出位于单核细胞质内的病原体。

【诊断与鉴别诊断】

疫区居住史、流行季节、职业、焦痂、局部淋巴结肿大、皮疹、外斐试验等有重要参考价值,补体结合试验可协助确诊,双份血清抗体效价有4倍以上升高者尤有重要意义。必要时作动物接种。

恙虫病需与其他立克次体病、伤寒、钩端螺旋体病等鉴别。还要注意混合感染的病例,如恙虫病合并伤寒、恙虫病合并钩端螺旋体病等。

【预后】

各地恙虫病的病死率不一,未用氯霉素等药物前为9%～60%,采用氯霉素、四环素等药物后的病死率降低至1%～5%。老年人、孕妇、有慢性加杂症如心血管病等的预后较差,伴有DIC、心力衰竭、感染性休克者预后差。

恙虫病的恢复期常需数周至数月,经特效药物处理后,恢复期显著缩短。

【治疗】

基本同流行性斑疹伤寒。成人用氯霉素每天剂量为1～2g,国外用较大剂量(2～3g)。四

环素的剂量与氯霉素相同。多西环素 0.1～0.2g 顿服也有效，必要时或复发时可予重复治疗。

国外认为复发与治疗的早晚有关，因过早的抗生素治疗使机体无足够时间以产生有效的免疫应答。在发病 24h 内治疗者复发率高达 75%以上，如于第 5 病日用药，则复发率可减低至 15%以下。国内的复发率仅为 2%～3%，可能系不同株所致。复发再治依然有效。

**【预防】**

（一）消灭传染源

主要是消灭野鼠和家鼠，采用各种捕鼠器与药物灭鼠相结合的综合措施。

（二）切断传播途径

在房屋四周清除杂草以防恙螨寄生，垦植荒地以驱逐啮齿类动物，在屋内外及场地喷撒杀虫剂以杀灭各种节肢动物。

（三）保护易感者

在疫区工作或露宿，要注意个人防护，避免为恙螨幼虫叮咬；应将地面及其周围杂草铲除烧尽，再撒上灭虫药物；宜扎紧袖口和裤脚，或穿长布袜，涂驱避剂于外露皮肤或衣服上，可防恙螨幼虫近身。灭活疫苗及减毒活疫苗仍在研制中。

（潘孝彰）

# 第四章 细菌性疾病

## 第一节 白 喉

白喉(diphtheria)为白喉杆菌(*corynebacterium diphtheriae*)引起的一种急性呼吸道传染病,呈散发或局部暴发流行。主要临床特征为局部灰白色假膜,多位于咽和扁桃体,也见于鼻、咽、喉、气管和支气管,偶发于皮肤、眼及外生殖器。白喉杆菌本身在局部繁殖引起炎症,其产生的外毒素尚可进入血液循环引起全身中毒症状,严重者并发心肌炎及周围神经炎。18、19世纪白喉曾在世界上广泛流行,自采用白喉类毒素预防及抗生素治疗后,发病率大大下降,有些地区已绝迹。

【病原学】

白喉杆菌为革兰阳性、无芽胞、无荚膜、无动力的棒状杆菌,细长略弯,两端稍大呈棍棒状,常排列成L、Y、V形或成栅栏状,也可呈多形态。以奈瑟(Neisser)染色,菌体着色不匀,有蓝黑色异染颗粒。在Löffler培养基上生长较好,亚碲酸钾血液琼脂培养基可抑制其他细菌生长而促进白喉杆菌生长,菌落呈黑色。按菌落不同、生化特性和致病力强弱,可分为轻型、中间型及重型。三型都能产生外毒素,以中间型产毒株为多,重型次之,轻型较少。

白喉杆菌侵袭力不强,常停留于局部,其外毒素为致病的主要物质,使宿主细胞蛋白质合成受阻而致死。白喉杆菌是否产生外毒素取决于其是否带有溶源性β噬菌体,此噬菌体具有毒素基因编码($tox^+$),当其溶入细菌宿主的遗传物质中即可使细菌具有合成单链多肽外毒素的基因。一般无溶源性噬菌体的白喉杆菌不产生毒素,但当其在实验室或自然环境下感染溶源性$tox^2$的噬菌体后也可转变为产毒素型白喉杆菌,值得引起重视。除了需具有$tox^2$基因外,要产生足量的毒素,白喉杆菌还需在缺铁状态下培养生长。不产生外毒素的白喉杆菌也可致病,但病情较轻。可用豚鼠接种及琼脂凝胶扩散试验及免疫沉淀素试验(Elek试验)作菌株毒力鉴定。

白喉杆菌对热及一般消毒剂敏感,煮沸60℃ 10min即死;在5%石炭酸、0.1%升汞或3%煤酚皂溶液中灭活。能耐冷和干燥,在水和牛奶中、干燥粘液和衣服用具上该菌可活数日至数周,干燥假膜中可存活3个月。

【流行病学】

(一)传染源

病人在潜伏期末即有传染性,不典型及轻症和鼻白喉者易漏诊而起重要传染源作用。传染期一般为1～2周,偶见恢复期后带菌6个月以上。单用抗毒素治疗,鼻白喉及有继发感染时带菌期持续较长。带菌者为最重要的传染源,健康带菌者一般占人口1%～3%,流行时达10%～20%。

(二)传播途径

主要经飞沫直接传播，也可间接由接触污染病菌的手、玩具、书籍、衣被等经口、鼻传染，偶经破损的皮肤传染。如病菌大量污染牛奶等食物可导致暴发流行。

（三）人群易感性

人类普遍易感，患病后获持久免疫力。可用锡克(Schick)试验检测易感性。于左上臂内侧皮内注射 0.1ml 稀释的白喉外毒素(相当于豚鼠的最低致死量的 1/50)，右上臂皮内注射对照液(经 70℃ 10min 加热的外毒素，此毒素已破坏而保留了蛋白质)。24～48h 后若左臂出现界线分明的红肿，72～96h 达高峰，红肿直径≥1cm，7d 后渐消，留下褐斑为阳性，受试者无免疫力；无反应为阴性，已有免疫力；若两侧于 24～48h 有反应，消退不留痕为假阳性。锡克试验普查有助于推测流行的可能性及评价免疫措施。人群中 70%为锡克反应阴性，白喉流行的可能性极少。采用间接血凝试验、ELISA、RIA 等方法检测人群血清抗毒素水平，认为 0.01IU/ml 已达保护水平。

（四）流行特征

各国都曾流行白喉，温带较热带多。儿童普遍推行预防接种的国家，发病率和病死率大幅度下降，达到基本控制。有些国家发病率降至 0.002/10 万，我国自 23.1/10 万(1949 年)降到 0.037/10 万(1990 年)，但仍有地区疫情未能控制反见上升。本病终年可见，以秋、冬季为多，初春也不少。以往 7～10 年大流行一次，这种季节性和周期性目前已不明显。在广泛推行类毒素接种的地区，产毒素型菌株分离率也大大下降。

开展计划免疫前，1～5 岁患病率最高，6 个月以下婴儿因有被动免疫力患病少，1 岁左右发病渐多。自儿童广泛接种白喉类毒素后，发病年龄推迟，学龄儿、青少年和成人发病不少。

**【发病机制与病理】**

白喉杆菌自上呼吸道粘膜或皮肤入侵，在局部上皮细胞内生长繁殖，产生外毒素引起局部组织坏死和炎症。外毒素经血液循环播散全身，造成全身性毒血症。白喉杆菌一般不引起菌血症。抗毒素只能中和血循环中的外毒素。

白喉杆菌的外毒素具有 A、B 两部分，B 部分(结合单位)与易感人体细胞膜上的特异受体结合；活跃的 A 部分(活性单位)即进入细胞内，使核糖体内蛋白合成必需的延长因子 2(elongation factor 2，EF2)失活，影响 mRNA 和 tRNA 的作用，使多肽链氨基酸序列停止增加，阻碍了细胞蛋白质合成，导致局部粘膜细胞大量坏死，造成局部渗出性炎症，组织水肿，血管充血，大量纤维蛋白渗出，将坏死细胞、白细胞及白喉杆菌凝固在一起，形成灰白色假膜。咽部假膜与粘膜下层紧密粘连，不易擦去，强剥则出血。喉、气管和支气管粘膜有纤毛。假膜粘连不紧，易脱落，可造成呼吸道梗阻和窒息，甚或从气管切口处喷出。假膜范围越广，外毒素吸收越多，病情也较重。一般咽白喉、喉白喉的外毒素吸收量大。

白喉外毒素在局部吸收后随血流到达全身各脏器，与组织细胞结合，造成中毒性和退行性病变，以心脏(心肌炎)、神经(脱髓鞘病变)及肾脏(肾小管坏死)受损最为显著。

**【临床表现】**

潜伏期 2～4d(1～7d)。根据病变部位，白喉可分为咽白喉、喉白喉、鼻白喉及其他部位白喉。其中以咽白喉最多见，各年龄均可发生；喉白喉次之，多见于幼儿；鼻白喉较少见，以婴幼儿为多；其他部位更少见。

（一）咽白喉

流行时约占80%,可分以下4型:

1.轻型　起病慢,症状轻,诉咽痛,扁桃体红肿,有点状白色假膜,很少扩展至他处,或可无假膜而咽拭培养阳性。有低热、乏力、头痛、恶心、呕吐,数日自愈。流行时轻症较多,易漏诊、误诊。推广预防接种后大多为轻症。

2.普通型　即典型白喉,最多见。起病缓慢,咽痛明显,轻、中度发热,伴不适、乏力、纳呆、头痛、呕吐。扁桃体、咽及腭弓充血、水肿。点状渗出物先见于扁桃体,渐扩大增厚,24h后形成假膜,由乳白色转为灰绿色,边缘整齐,表面光滑,不易拭去。假膜大多局限于扁桃体,7~10d脱落而康复。常有颌下淋巴结肿痛。血白细胞总数及中性粒细胞稍增加。

3.重型　假膜迅速自扁桃体扩展至悬雍垂、软腭、咽后壁,甚至喉、气管及支气管。假膜质厚,呈污灰黑色。周围组织红肿明显,伴口臭。局部淋巴结肿痛,伴周围组织水肿。全身中毒症状严重,可有高热、咽痛、头痛、全身重度乏力、厌食、恶心、呕吐、面色苍白、脉细速,可并发心肌炎及周围神经麻痹。

4.极重型　起病急,局部组织红肿明显,假膜迅速扩展,呈蓝绿污黑色,局部常坏死腐烂,有腐败臭味。咽部肿胀可导致吞咽、呼吸困难。颈淋巴结肿大,伴软组织严重水肿,致颈粗如"牛颈"。中毒症状严重,持续高热、烦躁不安、呼吸急促、面色苍白、四肢冷、脉细速,可并发中毒性休克、心肌炎、心力衰竭等。病情重危,预后差。重型、极重型近年来甚少见。

(二)喉白喉

多系咽白喉延伸所致,常见于1~5岁小儿。因外毒素吸收量少,中毒症状不重,而以喉部症状及喉梗阻为主要表现。起病缓,干咳呈"犬吠样",声音嘶哑甚至失音。有喘鸣声及吸气性呼吸困难,呈三凹症(锁骨上窝、肋间及剑突下凹陷)。有烦躁不安、鼻翼扇动、面色苍白、口唇紫绀等缺氧症状。喉梗阻持续加重,可神志昏迷、窒息而死。喉镜检查见假膜。病变延至气管、支气管,病情更重,病死率甚高。

(三)鼻白喉

常与咽白喉同时发生,原发单纯鼻白喉多见于婴幼儿。全身症状轻或无,主要表现为慢性鼻炎,单侧为多,常有流血性粘液分泌物,而引起鼻孔四周皮肤红肿糜烂、浅溃疡、结痂,持久不愈。鼻塞张口呼吸影响哺乳。易被忽略误诊。鼻镜检查见鼻前庭及中膈处有假膜。若伴咽白喉则中毒症状重。

(四)其他部位白喉

眼结膜、口腔、外耳道、脐部、外生殖器(女婴阴道)、皮肤破损处及手术伤口处均可发生病损,形成假膜。可继发于咽白喉或为原发,但都很少见。其特征为局部慢性炎症,有灰污色假膜,经久不愈,用白喉抗毒素后很快痊愈。患咽白喉时吞入脱落的假膜可致肠白喉,大便见血性粘液及整片假膜。

【并发症】

(一)中毒性心肌炎

最常见,常为致死原因。多见于第2~3周(第2天至第6周),恢复期也可突发致死。出现心律不齐、心力衰竭等。常规心电图检查可发现25%~65%有改变。

(二)周围神经麻痹

可见于10%~20%患者,多发生于第3~4周(第3天至第6周)。以软腭肌麻痹最多,发音不清,进流质常从鼻孔返流,悬雍垂反射消失;其次为眼肌、面肌麻痹,四肢肌、肋间肌、

颈肌也可累及，麻痹一般于2～3个月内消失，不留后遗症，此并发症罕见。

（三）继发感染

主要继发肺炎、中耳炎、化脓性淋巴结炎、败血症等。

（四）其他

偶有中毒性肾病、脑病。

及早和足量采用抗毒素及抗生素，可减少并发症。

【实验室检查】

外周血白细胞总数可达(10～20)×$10^9$/L，中性粒细胞0.80以上。重症出现蛋白尿，神经麻痹时脑脊液蛋白增加。确诊依赖细菌学检查。取假膜边缘处分泌物直接涂片可找到细菌，培养阳性时分离的菌株应作分型和毒力试验。近年用IFA检查阳性率，特异性高，有助早期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

1. 流行病学资料　当地白喉流行，1周内曾去流行区，有白喉接触史，未接种白喉类毒素。

2. 临床诊断根据局部假膜特征及中毒症状。喉白喉有犬吠样咳嗽、声音嘶哑、喉梗阻症状，鼻白喉有顽固性血性分泌物及鼻孔周围慢性炎症等。当临床疑有白喉即送分泌物作涂片及培养，并根据病情及早采用抗毒素治疗。

3. 病原学诊断依靠分泌物涂片镜检，IFA检查及培养阳性。

（二）鉴别诊断

1. 咽白喉与下列疾病鉴别：①急性扁桃体炎：急起病，有咽痛、高热，扁桃体上黄色脓性分泌物易擦去；②奋森咽峡炎或溃疡膜性咽炎：有咽部坏死性溃疡和假膜，常伴出血性坏死性齿龈炎、口臭；③鹅口疮：在口腔粘膜附着白色凝块，易擦去；④传染性单核细胞增多症：扁桃体白色假膜消退慢，血液有异常淋巴细胞，嗜异性凝集试验阳性。

2. 喉白喉应与急性喉炎、血管神经性喉水肿、气管异物、手足搐搦症引起的喉痉挛鉴别，上述疾病病人咽无假膜。

3. 鼻白喉需与鼻腔异物、先天性梅毒相鉴别。

【预后】

小年龄患者，重型、极重型、有喉梗阻及并发症者预后差。接受过预防接种者病情轻，预后佳。早期足量抗毒素和抗生素治疗可改善预后。

【治疗】

（一）一般治疗

严格隔离，卧床休息2～4周，重症4～6周。居室应空气新鲜，阳光充足。注意口腔清洁。重者短期予以肾上腺皮质激素。喉梗阻严重者尽早作气管插管或切开。

（二）病原治疗

1. 抗毒素　尽早给予足量，剂量按中毒症状轻重、假膜范围大小及治疗早晚而定，与年龄无关。普通型咽白喉假膜限于扁桃体者给2万～4万u，轻症1万～3万u，重型4万～6万u，极重型6万～10万u，单纯喉白喉2万～4万u，鼻白喉1万～2万u。治疗晚于第3天者剂量应加倍。轻症肌内注射，重型半量肌内注射，半量以葡萄糖液20倍稀释后静脉缓滴

(每分钟<1ml)，全量一次给完，病情发展 24h 后可以相同量再给一次。用抗毒素前必须做皮肤过敏试验(1∶10 稀释，滴眼或 1∶10～1∶100 稀释皮内注射)，阴性方可注射，阳性者按脱敏法注射，且不用静脉注射。

2.抗生素　不能代替抗毒素，首选青霉素 G 每次 40 万～80 万 u，每天 3～4 次，婴幼儿酌减，疗程 7～10d。青霉素过敏者用红霉素，每天 25～50mg/kg，分 4 次口服，重者静脉用药。

(三) 并发症治疗

密切注意，尽早对症治疗，及时抢救。

【预防】

(一) 控制传染源

患者及早隔离治疗，至细菌培养连续 2 次阴性或症状消失后 30d 为止。接触者检疫 7d，培养阴性、锡克试验阳性者注射白喉类毒素预防。带菌者应隔离，抗生素治疗 7d，连续 3 次培养阴性解除隔离。

(二) 切断传播途径

患者及带菌者呼吸道隔离。用具、衣被分别用暴晒、煮沸 15min 或 5%石炭酸等浸泡 12h 消毒。分泌物用倍量消毒剂，居室用消毒剂喷洒、通风。

(三) 保护易感者

对易感者普遍接种白喉类毒素是最有效的预防措施。有 3 种制剂：①百日咳菌苗、白喉类毒素、破伤风类毒素三联混合制剂(百白破疫苗，DPT)。自出生后 3 足月起皮下注射 0.25ml、0.5ml、0.5ml 共 3 次，每次间隔 4～6 周，第 2 年及 4 足岁时用 0.5ml 各加强 1 次；②单价吸附精制白喉类毒素；③吸附精制白喉类毒素与破伤风类毒素二联制剂(白破二联疫苗，TP)。后两种所含白喉类毒素剂量仅为 DPT 的 1/20，适用于年长儿童加强免疫，以防对白喉类毒素过敏。入学时及以后每 10 年可用 TP0.5ml 加强一次。锡克试验阳性的 6 个月以上儿童及成人、未接受过基础免疫者，可用单价白喉类毒素或 TP 进行首次免疫，每次 0.5ml 皮下注射，第 1 年 2 次，间隔 4～8 周；第 2 年加强 1 次；以后每隔 3～5 年加强 1 次。采用 DPT 有严重反应者，也必须采用吸附精制单价或 TP。预防接种的保护率一般在 85%以上。

(刘湘云)

## 第二节　百　日　咳

百日咳(pertussis，whooping cough)是由百日咳杆菌(*bordetella pertussis*)引起的小儿急性呼吸道传染病，其特征为阵发性痉挛性咳嗽，阵咳终末有深长的鸡啼样吸气声。病程可长达 2～3 个月。幼婴儿及体弱者易并发肺炎、脑病等。

【病原学】

百日咳杆菌系革兰阴性短小卵圆形杆菌，无芽胞及鞭毛。必须在含鲜血的培养基上才能生长。不耐干燥，暴晒 1h 或加热 60℃15min 即灭活。对紫外线及常用消毒剂均敏感。该菌能产生菌毛血凝素(FHA)和凝集原、腺苷环化酶毒素、表皮坏死毒素、百日咳毒素和气管细胞毒素等致病的生物活性物质。百日咳毒素即淋巴细胞增多因子。菌毛血凝素使该菌粘附

在带有纤毛的呼吸道上皮细胞，然无毒性作用。表皮坏死毒素又称不耐热毒素，能使平滑肌收缩，导致缺血性坏死。气管细胞毒素能致纤毛停滞，阻止DNA合成和杀伤气管上皮细胞。腺苷环化酶毒素和百日咳毒素均能破坏宿主的防御功能。

副百日咳杆菌和支气管败血症性杆菌与百日咳杆菌同属鲍特菌属，形态很相似，但凝集反应不同，无交叉免疫，亦能引起百日咳症状。此外，腺病毒、副流感病毒在婴儿可引起类似百日咳的临床表现。

【流行病学】

本病呈世界性分布。全年散发，以冬、春季多见。我国自普遍接种DPT以来，发病率大幅度下降，成人发病增多。病人是唯一传染源。从发病前1～2d至病程6周内均有传染性，以病初2～3周内传染性最强。本病通过飞沫传播，传播范围一般在病人周围2.5m以内，很少通过玩具、衣服等间接传播。任何年龄都可发病，新生儿也不例外。近来发现6岁前接种过疫苗的成人和医院工作人员可成为轻症病人和带菌者。

【发病机制和病理】

病菌随飞沫吸入呼吸道后，借菌毛血凝素的作用，粘附在有纤毛的呼吸道上皮细胞，在该处繁殖，产生毒素，引起局部炎症及上皮细胞纤毛运动障碍，使气管内大量粘稠分泌物排出受阻。积聚的分泌物持续刺激呼吸道神经末梢，并传入延髓及大脑皮质，反射性地引起痉挛性咳嗽。痉咳时患儿处于呼气状态，同时声门痉挛。痉咳暂停吸气时，大量空气急速通过痉挛的声门，发出一种特殊高音调鸡啼样吸气声。长期的咳嗽刺激在大脑皮质可形成兴奋灶，在疾病恢复期或病愈后数月内当有呼吸道感染、尘烟、蒸气等刺激时，均可诱发痉咳。

本病的病理表现为气管、支气管、毛细支气管、肺泡壁的上皮细胞坏死、脱落，间质有淋巴细胞及中性粒细胞浸润。分泌物的聚积可引起不同程度的下呼吸道梗阻，导致肺不张、肺气肿。重症患儿脑组织可见充血、水肿和散在性点状出血，神经细胞变性和胶质细胞增生。

【临床表现】

潜伏期3～21d，大多为7～14d，临床表现可分下列3期：

（一）卡他期

1～2周，一般为7～10d，自发病至阵咳出现。病初有咳嗽、打喷嚏、低热等上呼吸道感染表现，3～4d后上述症状逐渐消失时，咳嗽日益加重，并发展成阵发性痉挛性咳嗽。本期传染性强。

（二）痉咳期

一般为2～6周，长者可达2个月左右。此期特点为阵发性痉挛性咳嗽。咳嗽发作时为接连不断的痉挛性短咳，常持续数十声，紧接着是急骤深长的鸡啼样吸气声，如此反复多次，直至咳出大量粘稠痰液或将胃内容物吐出为止。痉咳时，患儿表情痛苦，两眼圆睁，面红唇紫，张口伸舌，涕泪俱下，双手握拳，颈静脉怒张，躯体弯曲作团状，甚至大、小便失禁。阵咳昼轻夜重，每天6～7次至数十次不等。反复剧咳使面部及眼睑浮肿、眼结膜出血、鼻出血、面部出现出血点，甚至颅内出血、舌系带溃疡。

（三）恢复期

咳嗽逐渐减轻直至停止，2～3周。有肺部并发症者可迁延不愈持续数月。

新生儿及幼婴可无典型痉咳，常有阵发性屏气、紫绀、窒息和惊厥，甚至心跳停止。成人百日咳可仅有干咳，数周不愈。

【并发症】

（一）肺炎

多见于痉咳期。并发肺炎时，除发热外，可有呼吸困难、肺部出现细湿啰音等。

（二）百日咳脑病

剧咳致脑部缺氧或出血，以及毒素作用，均可引起脑病。表现意识障碍，惊厥，呼吸衰竭，可危及生命。存活者部分留有偏瘫、智力低下、癫痫等后遗症。

（三）结核病恶化

百日咳可使肺结核恶化或引起播散，而发生全身粟粒性结核或结核性脑膜炎。

此外，尚有肺气肿、肺不张、支气管扩张、气胸、纵隔和皮下气肿、颅内出血、鼻出血、结膜出血、脐疝或腹股沟疝、脱肛等。

【实验室检查】

（一）血象

卡他期末至痉咳早期，白细胞计数增高可达（20～50）$\times 10^9$/L，分类中淋巴细胞达0.60～0.80，甚至出现类白血病反应。

（二）细菌培养

病初用鼻咽拭子作细菌培养，阳性率可达90%。痉咳期用咳喋法进行培养，阳性率低于50%。

（三）IFA检查

取鼻咽分泌物涂片，用荧光标记的特异性抗体染色，在荧光显微镜下找病原体，可作早期快速诊断，但有假阳性。

（四）血清学检查

取双份血作凝集试验、补体结合试验等，效价递升4倍以上可作诊断。用酶标法测定抗百日咳杆菌IgM、IgG、IgA抗体。3个月以下婴儿常不易测到。

此外，国外用酶联斑点免疫印迹法、单克隆抗体菌落印迹试验、中国仓鼠卵巢细胞毒试验，以及腺苷环化酶活性检测作为百日咳的早期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

根据流行病学资料及典型痉咳可作出临床诊断，无痉咳时辅以细菌学等实验室检查以助确诊。本病应与下列疾病相鉴别如百日咳综合征，可根据流行病学史及病原学检查确诊。约20%病例属百日咳杆菌以外的病原引起。此外，需与急性支气管炎、肺炎、气管内异物、肺门淋巴结核等鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

呼吸道隔离，保持空气新鲜，避免诱发痉咳的因素，注意营养，保证充分休息等。

（二）抗生素治疗

早期应用能缩短病程，减轻症状，清除细菌，降低传染性。常用红霉素、氯霉素、氨苄西林、阿莫西林、阿米卡星（丁胺卡那霉素）等，疗程7～10d。

（三）对症治疗

主要是祛痰止咳。痰粘稠者可用α-糜蛋白酶和5%碳酸氢钠混合液雾化吸入，维生素$K_1$肌内注射可减轻阵咳。盐酸普鲁卡因每次3～5mg/kg加入葡萄糖内静脉滴注，有解痉作

用，可减少窒息和惊厥。婴儿摒气窒息时应及时作人工呼吸，给氧，吸痰。对合并脑病的危重病例可短期应用肾上腺皮质激素及莨菪碱类药物，可减轻症状。

【预防】

（一）隔离患者

隔离期从起病到 7 周，或痉咳开始后 4 周。对密切接触的易感儿童应检疫 3 周。

（二）保护易感人群

1. 主动免疫　目前国内应用 DPT，对出生 3～6 个月小儿进行基础免疫共 3 次，每次间隔 4 周，强调全程免疫以达到保护效果。有过敏史、惊厥史、急性病患者禁用。国外已有无细胞性百日咳菌苗，效果更佳，且无神经系统副作用。

2. 被动免疫　对幼婴、体弱者接触百日咳患者后给高价特异性免疫球蛋白可减轻症状。

3. 药物预防　婴儿接触后可口服红霉素 5～10d。即使接受过预防接种的 7 岁以下儿童最好也予红霉素预防。

（宋学枋）

# 第三节　猩　红　热

猩红热（scarlet fever）为产红疹毒素的 A 群 β 型溶血性链球菌（*group A β- hemolytic streptococcus*）引起的急性呼吸道传染病。临床特征为发热、咽峡炎、全身弥漫性鲜红色细小皮疹，疹退后皮肤出现脱屑或片状脱皮。少数患者于病后 2～3 周发生变态反应性疾病，如急性肾小球肾炎及风湿热等。

【病原学】

A 群 β 型溶血性链球菌为本病主要病原，菌体呈球形，革兰染色阳性，常排列成长链状。本菌在普通血琼脂平板上生长良好，菌落周围有完全溶血带，对热及一般化学制剂敏感，60℃30min 即可灭活，但在人体咽部可寄居数周，在扁桃体隐窝内生存数月，在体外生存力强。链球菌的抗原结构很复杂，按其菌壁所含多糖体抗原（C 抗原）的不同而分为 A～T 20 个组。自猩红热患者咽部分离出的溶血性链球菌中 95％为 A 群，极少数为 B、C、D、F、G 群。不同型的 A 群链球菌，各有其特异抗原，无共同免疫性。A 群 β 型链球菌尚有 M、T、R、S 4 种表面蛋白抗原及核蛋白抗原（P 抗原）。链球菌的致病力与菌体抗原及其产生的毒素和酶有关。A 群链球菌产生的毒素和酶主要有：①溶血素 S 和 O，于感染后 2～3 周可自患者血清中测得相应抗体，如抗溶血素 O 抗体；②红疹毒素，产生猩红热皮疹并有致热作用及抑制单核一吞噬细胞的功能；③链道酶；④链激酶，即溶纤维蛋白酶；⑤透明质酸酶，又称扩散因子。A 群链球菌分泌的红疹毒素抗原性大多相同，少数为另一种类型，因此得一次猩红热后再发生 A 群链球菌感染时，一般不再出现皮疹，可出现其他症状。若再感染另一型菌株产生的不同型红疹毒素时，可引起第 2 次猩红热，但这种机会并不多。目前已分离出 A 群 27、11、28、1、26、12 型等菌株是猩红热的常见病原。1990 年我国发现缓症链球菌（*streptococcus mitis*）为一次猩红热流行的主要病原菌，该菌属草绿色链球菌中另一类型。

【流行病学】

本病多见于冬、春两季，但全年均可有小流行或散发病例。各年龄组对猩红热有普遍易感性，但多发生在 5～15 岁儿童期。患者及咽部带菌者均为传染源，自发病 24h 至疾病高峰

时期传染性最强，主要经飞沫传播。患者咽部、鼻咽部和唾液中含大量细菌，通过咳嗽、打喷嚏、谈话及呼吸将细菌传播给易感者。个别情况下，细菌可自皮肤伤口或分娩时经产道侵入，引起“外科猩红热”或“产科猩红热”。通过细菌污染的日用品、器具及食物引起间接接触而发病者较少。

我国1990年发生数千人由缓症链球菌引起的猩红热，已证实该病原菌能产生外毒素、红疹毒素及链激酶。

【发病机制与病理】

A群β型溶血性链球菌感染后引起3种病变，即炎症反应、毒素损害、非化脓性变态反应。病原菌侵入咽部后在咽峡及扁桃体及其周围组织引起急性炎症和化脓性变化。细菌产生透明质酸酶，以溶解局部纤维蛋白及组织，使炎症向周围扩散。细菌分泌的红疹毒素及外毒素自局部病变处进入血循环，引起发热、不适等全身症状，严重者有毒血症表现。红疹毒素进一步引起皮肤微血管弥漫性充血，形成片状潮红，在此基础上发生细小猩红色皮疹，红疹间的皮肤亦呈鲜红色，病情严重者可有点状出血性皮疹。粘膜上也可出现充血或有点状出血，以口腔粘膜最为显著。舌乳头充血肥大似杨梅状。皮疹出齐后皮肤表皮死亡，引起脱皮及脱屑。少数患者于病后2～3周在心脏、肾脏、关节滑膜等组织中发生非化脓性变态反应性疾病，即急性风湿病及急性肾小球肾炎。

本病主要病理变化是皮肤真皮层毛细血管充血、水肿。毛囊周围皮肤除水肿外有上皮细胞增生，伴单核细胞及淋巴细胞浸润，形成丘状鸡皮疹。恢复期表皮加速角化，继而发生坏死，角化层脱落，形成特征性大片脱皮。此外，部分患者肝、脾、淋巴结有充血或混浊肿胀，心肌有中毒性变化，肾脏呈间质性炎症改变。

【临床表现】

潜伏期一般2～4d。可短至1d，长达12d。

（一）前驱期

典型病例起病急，从发热至出红疹的时间为数小时至1.5d，有发热、头痛、咽痛、纳差等全身不适症状。体温一般为38～39℃，重型可达40℃以上。年长儿及成人常有寒战，幼儿高热时可出现惊厥。咽痛明显时致厌食。咽部及扁桃体充血及炎症明显，有时局部可见黄色或白色化脓性渗出物，但易被拭去。上腭部粘膜充血及轻度肿胀，病初可见红色小点或出血点，称粘膜疹。口腔粘膜充血，舌质红，舌乳头红肿呈杨梅状，称“杨梅舌”，此为猩红热的早期特征。颈前及颌下淋巴结常肿大。

（二）出疹期

起病数小时至1.5d内出疹，始于颈部及上胸，1d内迅速蔓延至全身。全身皮肤潮红，压之退色，其间有弥漫性猩红色针头大小点状皮疹。用手指按潮红的皮肤后皮肤红晕隐退呈白色，数秒钟后皮疹及皮肤潮红再出现，称皮肤“划痕症”，是猩红热出疹期的特征。皮肤皱折处如颈部、肘窝、腋窝、腹股沟等处的皮疹密集，使局部红色较他处为深，可夹有针尖大小出血点，形成深红色线条，称为“帕氏线”(Pastia lines)或线状疹。体部及手、足背皮肤毛囊突出呈粟粒样疹时常有瘙痒感。患者面颊潮红，但无皮疹，口、鼻周围由于无潮红，显得苍白，形成口周苍白圈。皮疹出现后48h达高峰，2～4d消退。重型患者皮疹可持续1周。

（三）脱皮期

病程1周末开始脱屑及脱皮，此为猩红热恢复期特征。脱皮程度及持续时间长短与皮疹

轻重程度有关。首先在面及颈部出现脱屑，渐波及躯干及四肢，呈片状脱皮，手掌、足底可呈手套及袜套状脱皮，约2周脱完。重型患者有时可脱屑、脱皮数次，持续4周。疹退及脱皮后无色素沉着。

上述为典型猩红热临床表现，此外尚有下列类型及情况

（一）轻型

起病呈低热或无热，咽部轻度充血，皮疹稀少色淡。恢复期仅在面部或颈部轻度脱屑，或指（趾）少量脱皮。此型常被漏诊，往往在见到脱屑或脱皮后才回顾性诊断猩红热。由于未获全程治疗，故易并发肾炎。

（二）重型

急起高热，体温40℃以上，出现全身中毒症状，可有神志改变。咽峡充血、水肿明显，扁桃体渗出物可形成假膜。皮肤细小皮疹中夹有出血点，受压部位可呈暗红色。常并发中毒性心肌炎，甚至发生感染性休克。

（三）外科型

病原菌可经皮肤或粘膜伤口引起局部感染，在感染周围出现细小红疹并播散至躯干。此型无咽峡炎及杨梅舌。

（四）近年来猩红热的动向

近年来A群β型溶血性链球菌引起的猩红热趋向轻型化，重型中毒型明显减少。患者咽充血虽明显，但扁桃体化脓性渗出即使在典型猩红热也不多见。化脓性并发症如颈部淋巴结炎、败血症等均很少发生，非化脓性变态反应性疾病并发症也明显减少，尤其在城市，主要因猩红热得到全程治疗，风湿性心脏病已属罕见。外科型或产科型猩红热近年来未见报道。

（五）缓症链球菌猩红热的临床表现

除具有典型猩红热的各期特点外，临床上中毒症状较明显，约22%患者出现低血压，4%～8%累及多脏器，可发生黄疸、肝功能损害、心肌炎及中毒性肾炎等。半数患者有血小板减少。发病高峰年龄组为20～40岁。

【实验室检查】

（一）血常规

白细胞总数及中性粒细胞分类增高。

（二）细菌培养

咽拭或伤口培养出溶血性链球菌。

（三）免疫学检测

急性期咽拭涂片用乳胶凝集法快速测抗原阳性。病程2周血清抗O效价升高。

【并发症】

（一）化脓性病变

细菌向邻近组织或通过淋巴管及血流播散，引起鼻窦炎、中耳炎、乳突炎、化脓性淋巴结炎、颈部软组织炎及败血症等，近年少见。

（二）中毒性并发症

中毒性心肌炎、中毒性肝炎、非化脓性关节炎。病变多为一过性，预后良好。

（三）变态反应性疾病

1. 急性肾小球肾炎　以A群β型溶血性链球菌中12、4、18、25型感染后多见，与猩红

热本身轻重程度无关。

2.风湿病　包括风湿热、风湿性关节炎及风湿性心脏病，可见于年长儿及青年。近年来此并发症已减少。

【诊断与鉴别诊断】

典型病例根据急起发热、明显咽峡炎、杨梅舌、皮肤典型猩红色细小皮疹，即可作出临床诊断而进行咽部细菌培养。轻型病例以上特征不显著时，只能根据皮肤色淡、细小红疹或恢复期皮肤脱屑，结合咽拭培养阳性而确诊。

本病应与一些出疹性疾病鉴别如下：

1.传染性出疹性疾病　见麻疹节内出疹性疾病的鉴别诊断。有时风疹患者出现全身细小充血性丘疹，类似轻型猩红热。但风疹患者皮疹间皮肤正常，病程中有耳后及枕部淋巴结肿大的特征，疹退后无脱皮或脱屑现象，血象白细胞总数及中性粒细胞分类不增高。

2.金黄色葡萄球菌感染　其分泌的红疹毒素可引起全身猩红热样皮疹，临床上有时较难区别。但此类病人大多有局灶性感染，皮疹消退快，无脱皮，全身症状重。取病灶局部及血液作培养即可明确病原。

3.病毒感染　有些病毒感染能引起高热、咽峡充血及猩红热样皮疹，如柯萨奇病毒可引起发热、咽炎及皮疹；传染性单核细胞增多症也有明显的咽峡炎及皮疹；流感有时皮肤普遍出现红晕，近似猩红热。对此类疾病需依赖病史，详细观察皮疹特点，进行血象白细胞计数和分类，以及作咽拭培养进行鉴别。

4.猩红热样药疹　服用颠茄类过量，用莨菪类制剂、氨基比林、苯巴比妥、氨苄西林类、头孢菌素类等，有时可发生猩红热样皮疹，可根据出疹前有服药史、皮疹分布不均匀等诊断为药疹。药疹一般无严重咽峡炎及杨梅样舌，停药后皮疹即消退。

5.痱子　盛夏痱子弥漫分布于躯干及四肢，以及背胸部，颇似轻型猩红热。但痱子顶尖有细小水疱状，痒感明显，且无发热及全身症状。

【治疗】

（一）一般治疗

轻型及典型病例不需住院，可在家中休息及接受治疗。勿外出，以免传染他人。进行呼吸道隔离直至咽拭培养阴性为止。无咽拭培养的情况下，隔离7d。居室内注意通风及空气新鲜。

咽峡炎及扁桃体炎明显者每天3次用温盐水或温开水漱口。饮食以半流质易消化的食物为宜。

皮疹瘙痒明显者可用炉甘石洗剂搽擦，注意皮肤清洁卫生。

（二）抗生素治疗

青霉素G钾或钠盐为首选药。青霉素有迅速消灭溶血性链球菌的作用。迄今为止，溶血性链球菌对青霉素耐药率仍低于4%。青霉素剂量成人每天160万u，分2次肌内注射，小儿每天80万u，疗程7～10d。一般在用药后2～3d体温即降至正常。停药3d后再作咽拭培养以明确是否彻底消灭咽部潜在的病原菌。若仍有病原菌潜伏形成带菌者，应按药敏试验结果再用药。早期使用青霉素可缩短病程，减少并发症。

对青霉素过敏者可用红霉素类或洁霉素治疗。近年来由于复方磺胺甲噁唑对溶血性链球菌不敏感，故不用以治疗猩红热。个别菌株对青霉素产生耐药时可选用其他抗生素，如大

环内酯类、头孢菌素类等，应按细菌的药敏情况选用药物。

重型猩红热应住院治疗，予以静脉补液及静脉应用抗菌药物，注意急性期并发症出现，及时予以相应措施。

（三）特异性免疫球蛋白应用

近年来有应用特异性免疫球蛋白或静脉应用人血丙种球蛋白预防及治疗溶血性链球菌感染，在新生儿、婴幼儿及免疫功能低下者中有一定成效。

【预防】

（一）隔离患者

发现患者即报传染病卡至卫生防疫站，并隔离患者至治疗后7d，或咽拭培养阴性，特别在集体儿童机构应严格执行。

（二）减少接触

流行期间尽量不去或少去公共场所。

（三）密切接触者处理

对体弱及免疫功能低下者、有密切接触史者，可口服阿莫西林预防。一般口服2～3d。

（四）带菌者处理

暂时调离集体儿童机构，并给青霉素治疗10d，待咽拭培养阴性方可回原单位工作。

（王岱明）

## 第四节　沙门菌感染（附伤寒、副伤寒）

沙门菌感染是由各种沙门菌（*salmonella*）所引起的急性传染病。本节主要讨论伤寒、副伤寒以外的其他沙门菌感染。

【病原学】

沙门菌为革兰阴性杆菌，无芽胞，无荚膜，多数细菌有周身鞭毛和菌毛，有动力。在普通培养基上呈中等大小、无色半透明的光滑菌落。不分解乳糖、蔗糖和水杨苷，能发酵葡萄糖。吲哚、尿素分解及V-P试验为阴性。

沙门菌在简单的培养基上即能生长，含有煌绿或亚硒盐的培养基可抑制大肠杆菌生长而起增菌作用。沙门菌对外界环境的抵抗力较强，在水、牛乳或肉类食品中能生存几个月，温度适宜时还可继续繁殖。能耐低温，在冰冻家禽中可存活1年以上。不耐高温和干燥，加热65℃15～20min即被杀死。5%石炭酸或1：500升汞5min可灭活，pH<4.5可使细菌死亡。

沙门菌无荚膜，但其细胞外膜包被的多糖层十分粘稠，具阻止吞噬，逃避补体系统破坏的作用。沙门菌的主要抗原成分有菌体（O）抗原和鞭毛（H）抗原。O抗原刺激机体产生IgM型抗体，H抗原则产生IgG型抗体。按照O抗原和H抗原的搭配，沙门菌可分成2 000多种血清型，各血清型致病力的强弱可有很大差异。

【流行病学】

（一）传染源

主要传染源为感染的家禽、家畜，其次是感染的鼠类及其他野生动物，人类带菌者亦可作为传染源，这些带菌者绝大部分是暂时性的和无症状感染或轻型肠道感染后大便持续带菌者。

（二）传播途径

食物传播是人类沙门菌感染的主要途径，水源及供水系统被污染，亦可引起流行；直接接触或通过污染用具传播，偶可见于医院育婴室及儿科病房；苍蝇和蟑螂可作为沙门菌的机械携带者；此外输血及空气传播引起的沙门菌感染也有报道。

（三）人群易感性

婴幼儿、严重慢性病患者对沙门菌易感，患病年龄以 1 岁以内的婴儿最高。患本病后的免疫力不强，可反复感染，甚至可感染同一血清型细菌而发病。

（四）流行病学特征

本病全年可见，发病高峰在 7～11 月。各菌种分布有地区性，并与该地区动物中携带的常见菌种相一致。

【发病机制与病理】

机体感染沙门菌的后果与机体抵抗力，吞食细菌的数量、血清型、侵袭力等有关。正常的胃内酸度及饮食潴留时间、肠蠕动、覆盖粘膜上皮细胞的肠粘液、正常的肠道菌群等构成人体的非特异性屏障功能。暴饮暴食，酗酒，胃切除术，服用抗酸剂、抗蠕动药、抗微生物药等均增加人体对沙门菌的易感性。成人致病菌的量需高达 10 万以上，甚至 10 亿，而儿童和有原发病时所需菌量则少得多。

沙门菌性胃肠炎的主要病变部位在小肠，但也可累及结肠，引起痢疾样症状。沙门菌具有侵袭性，引起粘膜炎症反应，伴粘膜下层中性粒细胞浸润，有时可深至固有层。沙门菌可分泌肠毒素，参与腹泻的发生。

沙门菌侵入血流可以是胃肠炎的并发症，但更多的病例却无胃肠炎作为前驱病变。入侵血流的细菌可停留于任何部位，导致骨、关节、脑膜、胸膜或其他部位的化脓性病变。

【临床表现】

潜伏期与感染的细菌及临床类型有关，食入染菌食物后 8～48h 发生胃肠炎症状，如感染菌量大，多在 12h 内发病，小量感染因病原体繁殖需要时间稍长，潜伏期可在 48h 左右。败血症型与伤寒型潜伏期为 1～2 周。

（一）胃肠炎型

是最常见的临床类型，约占 70%。急性起病，开始时恶心、呕吐，随后迅速出现腹绞痛和腹泻。大便常为水样，量多，很少或没有粪质，偶可呈粘液或脓性腹泻。大便每天数次至数十次，常有发热达 38～39℃，可伴有畏寒。沙门菌胃肠炎的病情轻重差异很大，有些病人并无发热，只有稀烂大便，重的可呈暴发型伴有迅速脱水，可由于脱水重而引起休克和肾功能衰竭，甚至可迅速死亡。此种情况在早产儿和营养不良小儿较易发生。

沙门菌胃肠炎的症状多在 2～3d 消失，偶尔病程亦可迁延至 2 周之久。病死率很少超过 1%，死亡病例几乎都是婴儿、老人和身体衰弱的人。

白细胞数多为正常。血培养几乎均为阴性。在急性期几乎所有病人的大便均可培养出病原菌。胃肠炎开始后 2 周约有 50%病人大便培养仍为阳性，此型较常见的病原菌为鼠伤寒沙门菌。

（二）伤寒型

临床症状与轻型伤寒相似，但潜伏期较短（平均 3～10d），病程亦较短（一般为 1～3 周）。病情多较轻，热型呈弛张型或为持续性，亦可有相对缓脉，但皮疹少见，腹泻较多，肠出

血及肠穿孔很少发生。伤寒型偶有，以胃肠炎作为前驱表现。白细胞数减少，血、大便培养阳性。较常引起伤寒型的病原菌为猪霍乱沙门菌。

（三）败血症型

此型病例呈散在性，常见于儿童及体弱者，起病多急骤，有发热、寒战、出汗及胃肠道症状。热型呈不规则型、弛张型或间歇型，高热持续1～3周不等。有并发症如化脓性病灶时，发热可迁延更长时间，甚至达数月之久，或为反复急性发作。肝、脾常肿大，黄疸及谵妄偶见。多数病例白细胞数正常。血培养有病原菌，但大便培养常阴性。与伤寒病的持续菌血症不同，其病原菌间歇进入血循环。最常见的病原菌为猪霍乱沙门菌。

（四）局部化脓感染型

患者过去或入院时有菌血症，在发热阶段或热退后，出现一个或一个以上的局部化脓性病灶。这些化脓性病灶可在身体任何部位发生，成为临床的主要表现。支气管肺炎、肺脓肿、胸膜炎、脓胸、心内膜炎、心包炎、肾盂肾炎、关节炎、肋软骨脓肿、肋骨骨髓炎、脑膜炎等较多见，此外，腮腺炎、睾丸炎、脾脓肿、腹膜腔内脓肿、乳腺脓肿、皮肤溃疡等文献亦有记载。

在某些疾患如镰状细胞贫血等病人，易发生本型感染。化脓感染灶常出现于原已有病变的局部，如血肿、梗塞、囊肿、新生物、动脉瘤等。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数大多正常，有局灶性化脓性病变时明显升高，可达$(20\sim30)\times10^9/L$。

（二）粪便检查

部分患者粪便有粘液和血，有的显微镜下中性粒细胞增多，尤以婴幼儿多见。

（三）细菌学检查

胃肠炎时易从呕吐物和粪便中分离到病原菌，并与可疑食物中分离到的相一致。胃肠道外感染时，可从血、骨髓、脓液和其他体液如胸腔积液、脑脊液、关节积液等中检得病原菌，反复培养可提高阳性率。

血清凝集试验对诊断的帮助不大。

【诊断与鉴别诊断】

1. 沙门菌胃肠炎　急性胃肠炎伴明显发热，且时间较长；有不洁饮食（尤其是动物性食物）史，而大便常规及血白细胞计数基本正常时应疑及本病。从排泄物及可疑食物中分离到病原菌即可确诊。

2. 伤寒型和败血症型　持续发热1周以上，无明显系统症状或有胃肠道表现，肝、脾肿大，白细胞正常者需根据多次重复血培养后考虑本病的可能。有局部病灶形成时，应及早做局部细菌学检查。重症患者应寻找原发病。

【预后】

胃肠炎预后良好，婴儿、老年人或有原发病者情况较严重，常有失水、酸中毒、电解质紊乱等并发症，败血症型患者1/3～1/2有肝硬化。沙门菌脑膜炎的病死率可高达80%以上。

【治疗】

（一）对症处理

胃肠炎应以维持水、电解质平衡为主，辅以必要的对症处理。腹痛、腹泻于禁食后可显著改善，重症患者可试用抗分泌的药物如黄连素、氯丙嗪、盐酸普萘洛尔（心得安）、葡萄糖酸

钙、吲哚美辛(消炎痛)等。解痉剂以短期应用为宜。

(二) 病原治疗

无并发症的胃肠炎型患者不必应用抗菌药物,严重的胃肠炎或发育不良的婴儿及免疫缺陷者应加用相应抗菌药物。

败血症型、伤寒型和局部化脓感染型必须用抗菌药物治疗,氟喹诺酮类药物为首选,一般可用氧氟沙星 300mg,每天 2 次,口服或 200mg 每 8~12h 静脉滴注,疗程 14d;或环丙沙星 500mg,每天 2 次口服,或每 8h 静脉滴注,疗程 14d。除氟喹诺酮类药物外,第 2、3 代头孢菌素、氨苄西林、复方磺胺甲噁唑对于沙门菌属感染也有很好的疗效。氯霉素仍可用于非耐药的沙门菌感染。有骨髓炎、脑膜炎等局灶性感染时应较长期静脉内给药,同时作手术引流。

【预防】

妥善处理病人和动物的排泄物,保护水源。禁止食用病畜、病禽,注意饮食、饮水卫生和食物加工管理。

## 附: 伤　寒

伤寒(typhoid fever)是由伤寒杆菌(*Salmonella typhi*)引起的急性传染病,以持续菌血症、网状内皮系统受累、回肠远端微小脓肿及溃疡形成为基本病理特征。

【病原学】

伤寒杆菌属沙门菌属 D 族(群),革兰染色阴性,呈短杆状,长 1~3.5μm,宽 0.5~0.8μm,周有鞭毛,能活动,不产生芽胞,无荚膜。在普通培养基上能生长,在含有胆汁的培养基中生长较好。在水中一般可存活 2~3 周,在粪便中能维持 1~2 个月。耐低温,在冰冻环境中可持续数月,但对光、热、干燥及消毒剂的抵抗力较弱,日光直射数小时即死,加热至 60℃经 30min 或煮沸后立即死亡。

伤寒杆菌只感染人类,在自然条件下不感染动物。此菌在裂解时可释放强烈的内毒素,对本病的发生和发展起着较重要的作用。伤寒杆菌的 O 抗原、H 抗原和表面 Vi 抗原均能产生相应的抗体,但这些并非保护性抗体。

【流行病学】

(一) 传染源

为病人及带菌者。病人从潜伏期开始可从粪便排菌,从病程第 1 周末开始从尿排菌,故整个病程中均有传染性,尤以病程的 2~4 周内传染性最大。

慢性带菌者以胆囊、胆管带菌居多,主要见于 40 岁以上的妇女;泌尿系统带菌者罕见。原有慢性肝胆管疾患或泌尿系统疾患的伤寒病人则易成为慢性带菌者。

(二) 传播途径

伤寒杆菌随病人或带菌者的粪、尿排出后,通过污水、食物、日常生活接触和苍蝇、蟑螂等媒介而传播。

(三) 人群易感性

人对伤寒普遍易感,病后可获得持久性免疫,再次患病者极少。

(四) 流行特征

本病终年可见,但以夏、秋季最多。发病高峰北方地区常较南方迟 1~2 个月才出现。本

病以儿童和青壮年居多，在成人病例中 20～40 岁者占 60%～80%，40～50 岁以上者少见。近年来，儿童及幼儿发病有相对增多的趋势，15 岁以下的病人可占总例数的 35%～60%。

【发病机制与病理】

伤寒杆菌随污染的水或食物进入消化道后，一般可被胃酸杀灭。若入侵病菌数量较多，或胃酸缺乏时，致病菌可进入小肠，侵入肠粘膜，并进入网状内皮系统及血流，大量繁殖，释放强烈的内毒素，引起临床各种表现。

伤寒的主要病理特点是全身网状内皮系统中大单核细胞（巨噬细胞）的增生性反应，以肠道为最显著。病程第 7～10 天，肠道淋巴组织增生肿胀。肠系膜淋巴结也显著增生与肿大。其他部位的淋巴结、脾、骨髓、肝窦星形细胞亦呈增生。继而肠道淋巴组织的病变加剧，使局部发生营养障碍而出现坏死，形成黄色结痂。病程第 3 周，结痂脱落形成溃疡，若波及病变部血管可引起出血，若侵入肌层与浆膜层可引起肠穿孔。因回肠末段的淋巴结较大且多，病变位最严重，故穿孔多见于此部位。溃疡常呈椭圆形或圆形，沿肠纵轴排列，周围肠粘膜充血。病程第 4～5 周，溃疡愈合，不留瘢痕，也不引起肠道狭窄。

显微镜下检查，上述病变的显著特征是炎症细胞浸润以巨噬细胞为主而无中性粒细胞，此种巨噬细胞可大量见于小肠溃疡的底部及周围，具有强大的吞噬能力。胞质内含被吞噬的淋巴细胞、红细胞、伤寒杆菌及坏死组织碎屑，是本病的相对特征性病变，故又称“伤寒细胞”。若伤寒细胞聚集成团，则称为伤寒肉芽肿或伤寒小结。

肠外脏器中，以脾和肝的病变最为显著。脾肿大，常重达 500g 以上，有充血，网状内皮细胞增生及伤寒肉芽肿形成。肝的最常见病变是肝细胞局灶性坏死伴有单核细胞浸润。胆囊可呈轻度炎症，心肌及肾呈混浊改变。

【临床表现】

潜伏期 10d 左右，食物型暴发流行可短至 48h，而水源性暴发流行时可长达 30d。

**一、典型伤寒**

典型的伤寒自然病程为时约 4 周，可分为 4 期：

（一）*初期*

相当于病程第 1 周。起病大多缓慢，发热是最早出现的症状，常伴有全身不适、乏力、食欲减退、咽痛与咳嗽等。病情逐渐加重，体温呈阶梯形上升，于 5～7d 内达 39～40℃，发热前可有畏寒而少寒战，退热时出汗不显著。

（二）*极期*

相当于病程第 2～3 周，常有伤寒的典型表现，有助于诊断。

1. 高热　高热持续不退，多数呈稽留热型，持续 10～14d。

2. 消化系统症状　食欲不振较前更为明显，舌尖与舌缘的舌质红，苔厚腻（即所谓伤寒舌），腹部不适，腹胀，多有便秘，少数则以腹泻为主。由于肠道病变多在回肠末段与回盲部，右下腹可有轻度压痛。

3. 神经系统症状　与疾病的严重程度成正比，是由于伤寒杆菌内毒素作用于中枢神经系统所致。患者精神恍惚、表情淡漠、呆滞、反应迟钝、听力减退，重者可有谵妄、昏迷或出现脑膜刺激征（虚性脑膜炎）。这种神经系统症状多随体温下降而逐渐恢复。

4. 循环系统症状　常有相对缓脉或有时出现重脉是本病的临床特征之一，但并发中毒性心肌炎时，相对缓脉不明显。

5. 脾肿大　病程第6天开始在左季肋下常可触及脾肿大，质软或伴压痛。少数患者肝脏亦可肿大，质软或伴压痛。重者出现黄疸，肝功能有明显异常者，提示中毒性肝炎存在。

6. 皮疹　病程7～13d，部分患者的皮肤出现淡红色小斑丘疹（称玫瑰疹），直径2～4mm，压之退色，为数在12个以下，分批出现，主要分布于胸、腹，也可见于背部及四肢，多在2～4d内消失。水晶形汗疹（或称白痱）也不少见，多发生于出汗较多者。

（三）缓解期

相当于病程第3～4周。人体对伤寒杆菌的抵抗力逐渐增强，体温出现波动并开始下降，食欲逐渐好转，腹胀逐渐消失，脾肿大开始回缩。但本期内有发生肠出血或肠穿孔的危险，需特别提高警惕。

（四）恢复期

相当于病程第4周末开始。体温恢复正常，食欲好转，一般在1个月左右完全恢复健康。

## 二、其他临床类型

除上述典型伤寒外，根据发病年龄、人体免疫状态、致病菌的毒力与数量、病程初期不规则应用抗菌药物以及有无加杂症等因素，伤寒又可分为下列各种类型。

（一）轻型

全身毒血症症状轻，病程短，1～2周内痊愈。多见于发病前曾接受伤寒菌苗注射或发病初期已应用过有效抗菌药物治疗者，在儿童病例中亦非少见。由于病情轻，症状不典型，易致漏诊或误诊。

（二）暴发型

起病急，毒血症症状严重，有畏寒、高热、腹痛、腹泻、中毒性脑病、心肌炎、肝炎、肠麻痹、休克等表现，常有显著皮疹，也可并发DIC。

（三）迁延型

起病与典型伤寒相似，由于人体免疫功能低下，发热持续不退，可达45～60d之久。伴有慢性血吸虫病的伤寒患者常属此型。

（四）逍遥型

毒血症症状轻，患者可照常生活、工作，部分以肠出血或肠穿孔为首发症状。

小儿伤寒：一般年龄越大，临床表现越与成人相似，年龄越小，症状越不典型。学龄期儿童症状与成人相似，但多属轻型。常急性起病，有持续发热、食欲不振、腹痛、便秘、表情淡漠、嗜睡、烦躁、鼻出血、舌苔厚、腹胀及肝肿大、脾肿大等，而缓脉及玫瑰疹少见。白细胞计数常不减少。病程较短，有时仅2～3周即自然痊愈。由于肠道病变轻，故肠出血、肠穿孔等并发症也较少。婴幼儿伤寒常不典型，病程亦较重。起病急，伴有呕吐、惊厥、不规则高热、脉快、腹胀、腹泻等。玫瑰疹少见，白细胞计数常增多，并发支气管炎或肺炎颇为常见。

老年伤寒：体温多不高，症状多不典型，虚弱现象明显；易并发支气管肺炎与心功能不全，常有持续的肠功能紊乱和记忆力减退，病程迁延，恢复不易，病死率高。

复发与再燃：症状消失后1～2周，临床表现与初次发作相似，血培养阳转为复发。复发的症状较轻，病程较短，与胆囊或网状内皮系统中潜伏的病菌大量繁殖再度侵入血循环有关；疗程不足，机体抵抗力低下时易见。偶可复发2～3次。再燃是指病程中，体温于逐渐下降的过程中又重升高，5～7d后方正常。血培养常阳性，机制与初发相似。

【实验室检查】

（一）常规检查

血白细胞数大多为(3～4)×$10^9$/L，伴中性粒细胞减少和嗜酸性粒细胞消失，后者随病情的好转逐渐回升。极期嗜酸性粒细胞＞0.20，绝对计数＞4×$10^7$/L者可基本除外伤寒。高热时可有轻度蛋白尿。粪便隐血试验阳性。

（二）细菌学检查

1. 血培养是确诊的依据，病程早期即可阳性，第7～10病日阳性率可达90%，第3周降为30%～40%，第4周时常阴性。

2. 骨髓培养阳性率较血培养高，尤适合于已用抗菌药物治疗，血培养阴性者。

3. 粪便培养从潜伏期起便可获阳性，第3～4周可高达80%，病后6周阳性率迅速下降，3%患者排菌可超过1年。

4. 尿培养在病程后期阳性率可达25%，但应避免粪便污染。

5. 玫瑰疹的刮取物或活组织检查切片也可获阳性培养。

（三）免疫学检查

1. 肥达试验　肥达试验在病程第1周阳性反应不多，一般从第2周开始阳性率逐渐增高，至第4周可达90%，病愈后阳性反应可持续数月之久。但有少数病人抗体很迟才升高，甚至整个病程抗体效价很低或阴性。非伤寒发热性疾病的肥达试验也可呈阳性结果，故对肥达试验结果的判定宜审慎，必须密切结合临床资料，还应强调恢复期血清抗体效价的对比。

2. 其他免疫学检查　包括被动血凝试验、对流免疫电泳、协同凝集试验、IFA、ELISA等方法，既可检测抗体又可检测抗原。随方法的不同，其敏感性与特异性有一定差异，以ELISA的检测效果较好，对于伤寒的诊断有一定价值。

（四）分子生物学诊断方法

DNA探针及PCR技术是近年来出现的分子生物学技术。DNA探针特异性高而敏感性低，一般用于菌种鉴定及分离。PCR方法能在数小时内在体外将目标基因或DNA片段扩增到数百万倍，可用于伤寒的临床诊断，但因其高度敏感，易出现产物污染，所以控制PCR方法的假阳性及假阴性是提高准确度的关键。

【诊断与鉴别诊断】

在伤寒流行季节和地区，患者有持续性高热(40～41℃)为时1～2周以上，并出现特殊中毒面容，相对缓脉，皮肤玫瑰疹，肝、脾肿大，外周血象白细胞总数低下，嗜酸性粒细胞消失，骨髓象中有伤寒细胞(戒指细胞)，可临床诊断为伤寒。如细菌学检查阳性或血清特异性抗体阳性，肥达试验O抗体凝集效价≥1∶80，H抗体凝集效价≥1∶160，恢复期效价增高4倍以上者可确诊。

伤寒早期(第1周以内)特征性表现尚未显露，应与病毒感染、疟疾、钩端螺旋体病、急性病毒性肝炎等病相鉴别。

伤寒的极期(第2周以后)，须与革兰阴性杆菌败血症、粟粒性肺结核、布鲁菌病、地方性斑疹伤寒、结核性脑膜炎、恶性组织细胞病等相鉴别。

【并发症】

（一）肠出血

多见于病程第2～3周，可从大便隐血阳性至大量血便。有腹泻者并发肠出血机会较多。病程中随意起床活动、饮食中含固体及纤维渣滓较多、过量饮食、排便时用力过度及治疗性

灌肠等均可为肠出血诱因。

（二）肠穿孔

为最严重的并发症，多见于病程第2～3周。肠穿孔常发生于回肠末段，但亦可见于结肠或其他肠段。其主要表现为剧烈腹痛，血压下降及腹膜炎表现。

（三）中毒性心肌炎

常见于病程第2～3周伴有严重毒血症者。临床特征为心率加快，第1心音减弱，心律不整，期前收缩，舒张期奔马律，血压偏低，心电图示心肌损害等。

除上述并发症外，伤寒杆菌所致中毒性肝炎、溶血性尿毒综合征、肺部感染、急性胆囊炎、溶血性贫血、DIC等也可见到。

【预后】

有效抗菌药物应用前病死率约为20%，自应用氯霉素以来病死率明显降低，为1%～5%。老年人、婴幼儿预后差，明显贫血、营养不良者预后也较差。并发肠穿孔、肠出血、心肌炎、严重毒血症等病死率较高。

【治疗】

（一）一般治疗与对症治疗

按消化道传染病隔离，给予高热量、高营养、易消化的无渣软食，一般退热后2周才恢复正常饮食。

（二）病原治疗

1.伤寒患者抗菌药物的选择

（1）氟喹诺酮类药物为首选，其抗菌谱广，尤其对革兰阴性杆菌活性高；细菌对其产生突变耐药的发生率低；体内分布广，组织体液中药物浓度高，可达有效抑菌或杀菌水平；但因其影响骨骼发育，孕妇、儿童、哺乳期妇女慎用。目前常用的有氧氟沙星，剂量300mg，每天2次口服或200mg每8～12h静脉滴注，疗程14d；环丙沙星剂量为500mg，每天2次或每8h口服或静脉滴注，疗程14d。

（2）头孢菌素类：第2、3代头孢菌素在体外对伤寒杆菌有强大抗菌活性，不良反应低，尤其适用于孕妇、儿童、哺乳期妇女以及氯霉素耐药菌所致伤寒。可用头孢曲松，剂量为成人1g，每12h 1次；儿童每天100mg/kg，疗程14d；头孢噻肟，成人1～2g 每8～12h 1次，儿童每天100～150mg/kg，疗程14d。

此外，氯霉素、氨苄西林、复方磺胺甲噁唑也可用于伤寒的治疗。

2.带菌者的治疗

（1）氨苄西林或阿莫西林：成人氨苄西林4～6g/d或阿莫西林6g/d加丙磺舒2g/d，分3～4次口服，疗程6周。

（2）氧氟沙星或环丙沙星：氧氟沙星300mg，每天2次；环丙沙星500～750mg，每天2次口服，疗程6周。

（三）并发症的治疗

1.肠出血　绝对卧床休息，严密观察血压、脉搏、神志变化及便血情况；禁食，维持水、电解质平衡，必要时可输血；使用止血药物，如病人烦躁不安，可注射镇静剂；经积极治疗仍出血不止者，可考虑手术治疗。

2.肠穿孔　除局限者外，肠穿孔伴发腹膜炎的患者应及早手术治疗，同时加用足量有效

的抗生素，如氯霉素或氨苄西林与庆大霉素或卡那霉素联合应用，以控制腹膜炎。

【预防】

重点是加强饮食、饮水卫生和粪便管理，切断传播途径。病人和带菌者按肠道传染病隔离，直至停药后 1 周，每周作粪培养，连续 2 次阴性为止。沿用已久的死菌苗保护作用不理想，口服减毒菌苗在试用中。

## 副 伤 寒

副伤寒(paratyphoid fever)包括副伤寒甲、副伤寒乙和副伤寒丙，其病原分别属沙门菌A、B和C群。生化特性类似伤寒杆菌，而O抗原和H抗原的成分不同。副伤寒丙有Vi抗原，各种副伤寒杆菌在自然条件下只对人有致病作用。

流行病学特点与伤寒相同。易经食品传播，常呈地方性流行，也可散发，但发病率较伤寒低得多。小儿副伤寒相对多见，其中以副伤寒乙占多数。成人中副伤寒甲较多。某些地区副伤寒丙发病率较高，可能与伤寒菌苗中不含副伤寒丙有关。

副伤寒的病理变化与伤寒相仿。肠道病变较少而表浅，故肠出血或穿孔的机会少。但胃肠炎型者肠道炎症病变却较明显而广泛，常侵及大肠。败血症型副伤寒常有骨、关节、脑膜、心包、软组织等处化脓性迁徙性病灶。

临床表现常难以与伤寒鉴别，较突出的区别有：①潜伏期稍短，一般为 1～10d。②发病急起的较多，尤其是副伤寒乙和丙。常先有急性胃肠炎症状，2～3d 后症状减轻，出现发热等伤寒的临床表现。③病程平均 1～3 周，明显的发热可持续数日，但热型不如伤寒典型，头痛、全身不适常见，玫瑰疹少见，肠道并发症少。④副伤寒丙临床除伤寒型外，还有急性胃肠炎及败血症型(见“沙门菌感染”)。

确诊有赖于血、骨髓、大便、脓液等的细菌培养，血清凝集试验也有参考价值，但副伤寒丙的凝集效价较低，少数人甚至始终阴性。

副伤寒的预后良好，恢复后慢性带菌者较少见。病死率低于伤寒，治疗与伤寒相同。

(陈一平)

# 第五节 细菌性食物中毒

细菌性食物中毒(bacterial food poisoning)系指食入被细菌及其毒素所污染的食物而引起的急性感染中毒性疾病，包括细菌感染与细菌毒素的中毒过程。临床上可分为胃肠型与神经型两大类。

## 胃肠型食物中毒

胃肠型食物中毒多发生于夏、秋季节。其特征为潜伏期短，急性起病，共食同一受染食物者常集体发病，以急性胃肠炎为主要表现。

【病原学】

引起胃肠型食物中毒的常见细菌有沙门菌属、副溶血弧菌(*vibrio parahaemolyticus*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、金黄色葡萄球菌(*staphylococcus aureus*)，以及蜡样芽胞杆菌(*bacillus cereus*)、空肠弯曲菌(*campylobacter jejuni*)、产气荚膜杆菌(*bacillus perfringens*)

等。

（一）沙门菌属

为最常见的胃肠型食物中毒病原菌之一，其中以鼠伤寒沙门菌、猪霍乱沙门菌和肠炎沙门菌较常见，约占全部沙门菌的60%以上，尚有病牛沙门菌、鸭沙门菌等。沙门菌广泛存在于猪、牛、羊、狗、鸡、鸭及鼠类的肠道、内脏与肌肉中。乳制品、肉类、蛋类、水产品等易受本菌污染，进食未煮熟的受染食品，可引起发病。

沙门菌在自然界的抵抗力较强，能在水、牛乳、蛋及肉类食品中存活数月，在适宜温度（22～30℃）下能在食物中大量繁殖，不耐热，60℃15～30min可杀灭。

（二）副溶血弧菌

为革兰阴性多形态的球杆菌，嗜盐、畏酸，在无盐培养基中不能生长，于3%～3.5%食盐水中37℃及pH7.5～8.5条件下孵育则生长迅速。本菌广泛存在于海蟹、墨鱼、海鱼、海蜇等海产品，以及含盐分较高的腌制食品如咸菜、咸蛋、腌肉等中。本菌血清型中的B、E、H等型与食物中毒有关。本菌存活力强，在砧板和抹布上能生存1个月以上，海水中可存活47d。对酸与热极为敏感，在普通食醋中3～5min死亡，加热56℃ 5～10min可杀灭细菌。

（三）大肠杆菌

为肠道的正常菌群，一般不致病，但某些类型的大肠杆菌可引起腹泻，与食物源性疾病有关。主要有下列4种类型：①产肠毒素大肠杆菌（ETEC），为婴幼儿和旅游者腹泻的重要病原；②致病性大肠杆菌（EPEC），是婴儿腹泻的重要病原；③侵袭性大肠杆菌（EIEC），多在较大儿童与成人中引起腹泻，类似细菌性痢疾表现；④肠出血性大肠杆菌（EHEC），目前只有O157∶H7型，表现为出血性结肠炎。

（四）金黄色葡萄球菌

引起食物中毒的金黄色葡萄球菌仅限于产肠毒素的菌株。本菌存在于人体的皮肤、鼻腔、鼻咽部、指甲下及各种皮肤化脓性感染灶内。被污染的淀粉类、鱼、肉、乳类及蛋品等食物，在室温中搁置5h以上，病菌大量繁殖并产生肠毒素，肠毒素在煮沸30min时，仍能保持其毒性。人进食含肠毒素的食物后，可出现急性胃肠炎。

（五）蜡样芽胞杆菌

为革兰阳性需氧芽胞杆菌，有芽胞。广泛存在于水、土壤、尘埃、米、面粉、奶粉等食物中。在80℃时20min即可被杀死，但芽胞耐高温，煮沸后仍可存活。在适宜温度下可在食物中大量繁殖，形成芽胞，产生肠毒素。人进食被本菌污染的隔夜或隔餐食物，可引起食物中毒。

【流行病学】

（一）传染源

被致病菌感染的人或动物。

（二）传播途径

通过被细菌或其毒素污染的食物而传播。

（三）人群易感性

普遍易感，病后免疫力不强，可重复感染。

（四）流行特征

1. 多发生于夏、秋季节　与夏、秋季节气温较高，食物易腐败，细菌易在食物中生长、繁殖有关；同时夏、秋季节苍蝇较多，起重要传播媒介作用。

2. 发病限于进食过同一种受污染食物者，病情轻重常与进食量有关。

3. 发病集中　多以暴发和集体发作的形式出现，常在短时间内有数人至数十人发病，出现大批中毒病例。

4. 潜伏期及病程均较短。

5. 停止进食受污染食物，疫情便可控制。

【发病机制与病理】

细菌在被污染的食物中大量繁殖、产生毒素（肠毒素或细菌裂解后释放的内毒素）是发生食物中毒的基本条件。沙门菌和副溶血弧菌尚有侵袭作用。发病与否及病情轻重则与细菌或其毒素污染的程度、进食的数量、人体抵抗力的强弱等因素有关。发生食物中毒后，由于吐、泻症状显著，细菌及其毒素大多能被迅速排出体外，因而较少引起败血症或严重毒血症，病程多较短。重症病例可有胃与小肠充血、糜烂、出血；部分病例有结肠炎症与出血；肝、肾、肺等脏器有中毒性病变。

沙门菌属食物中毒病人，细菌在肠道繁殖，具有传染性，且有感染表现，属于感染性食物中毒。金黄色葡萄球菌等食物中毒则主要是由细菌肠毒素所致，故属于毒素性食物中毒。

【临床表现】

潜伏期短，常于进食后数小时发病。由蜡样芽胞杆菌引起者多为1～2h；金黄色葡萄球菌为0.5～5h；副溶血弧菌为6～12h；大肠杆菌为2～20h；沙门菌属为4～24h，也可长达2～3d。

各种细菌性胃肠型食物中毒的临床表现基本相似，主要为呕吐、腹痛、腹泻等胃肠炎症状。一般起病急，有恶心，呕吐，腹部不适，上、中腹部有持续或阵发性绞痛。呕吐物多为进食的食物。蜡样芽胞杆菌或葡萄球菌食物中毒者呕吐较为剧烈，呕吐物可呈胆汁性，有时可含血液。腹泻轻重不一，每天数次至数十次，多为黄色稀便、水样便或粘液便。副溶血弧菌或肠出血性大肠杆菌食物中毒可出现血性便，而鼠伤寒沙门菌食物中毒可呈水样或糊状，有时也可呈脓血便。体检发现上、中腹轻度压痛，肠鸣音亢进。吐、泻严重者可出现口干、舌燥、皮肤弹性差等脱水表现，甚至可有血压下降、酸中毒和休克。感染性食物中毒病人可有畏寒、发热、头痛、乏力等全身中毒症状。

鼠伤寒沙门菌食物中毒常呈暴发流行，也易引起医院内感染，值得重视。

几种常见细菌性胃肠型食物中毒的鉴别见表4-1。

**表4-1　常见细菌性食物中毒的鉴别要点**

| 项　目 | 沙门菌属食物中毒 | 副溶血弧菌食物中毒 | 大肠杆菌食物中毒 | 蜡样芽胞杆菌食物中毒 | 金黄色葡萄球菌食物中毒 |
|---|---|---|---|---|---|
| 中毒食物 | 肉类、禽类、蛋类 | 海产品 | 隔夜剩饭菜、肉类及淀粉食物 | 隔夜剩饭菜、肉类及牛奶 | 淀粉食物、肉类、乳及乳制品 |
| 潜伏期 | 4～24h，可长至2～3d | 2～20h，多在10h左右 | 2～20h，多在4～6h | 1～2h（肠毒素），8～16h（活菌） | 0.5～5h |
| 起病情况 | 先有腹痛、恶心、呕吐，继而腹泻，伴有恶寒、发热 | 先有腹痛、寒热，后有腹泻、呕吐 | 先有食欲下降、腹痛、腹泻，腹泻呈水样便、粘液便或血液便 | 以呕吐为主，后有腹泻（肠毒素）；腹痛、腹泻为主（活菌） | 先有恶心、头痛，迅速发生呕吐、腹痛 |

（续上表）

| 项　目 | 沙门菌属食物中毒 | 副溶血弧菌食物中毒 | 大肠杆菌食物中毒 | 蜡样芽胞杆菌食物中毒 | 金黄色葡萄球菌食物中毒 |
|---|---|---|---|---|---|
| 体温 | 升高 | 绝大多数有发热 | 低热至高热 | 少有发热 | 正常 |
| 脱水 | +～卄 | +～卄 | + | － | + |
| 呕吐 | 多数有 | 可有可无 | 少有 | 部分有，且较剧烈 | 较剧烈，有胆汁呕出 |
| 腹泻及大便性状 | 水样便，臭而带粘液，量多，很少有脓血 | 水样或血水样便，部分可呈脓血便 | 水样便、软便、粘液便或血样便，有恶臭 | 较显著，呈水样便 | 黄水样便，量少，可有恶臭 |
| 腹痛 | + | 卅 | + | +～卄 | + |
| 里急后重 | ± | ± | － | － | － |
| 大便培养 | 沙门菌属 | 副溶血弧菌 | 大肠杆菌 | 蜡样芽胞杆菌 | 金黄色葡萄球菌 |
| 流行情况 | 多突然集体发病 | 多突然集体发病 | 散发或集体发病 | 散发或集体发病 | 多一单位或一家集体发病 |
| 病死率 | 低(0%～2%) | 低(0%～3%) | 无 | 无 | 低 |

病程短，多在1～3d内恢复。金黄色葡萄球菌或蜡样芽胞杆菌所致者病程约数小时至1～2d；沙门菌引起者病程一般为3～5d，偶可达1～2周之久。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1.流行病学资料　病人有进食未煮熟的肉类、蛋品、变质食物、海产品、腌制食品等病史。如同餐者在短期内集体发病，有重要诊断参考价值。

2.临床表现　起病急，主要表现为急性胃肠炎症状，病程较短，恢复较快。

3.实验室检查　收集可疑食物、病人呕吐物、粪便等标本作细菌培养，可分离到同一病原菌。疑诊金黄色葡萄球菌食物中毒者，可进行动物实验，以确定耐热的葡萄球菌肠毒素的存在。

（二）鉴别诊断

1.急性细菌性痢疾　全身感染中毒症状较明显，恶心、呕吐少见。腹泻为脓血粘液便，量少，伴有里急后重感。粪便可培养到痢疾杆菌。

2.霍乱　有流行病学资料可查。绝大多数患者以急剧腹泻开始，继以呕吐。腹泻常为无痛性，无里急后重感。呕吐常为喷射性与连续性。吐泻物为米汤样。患者常出现明显脱水、酸中毒及周围循环衰竭。失钠严重者常有腹肌痉挛。粪便悬滴镜检或培养可检出病原菌。轻症患者可疑为急性胃肠炎，应尽早做病原检查。

3.非细菌性食物中毒　包括生物性食物中毒（毒蕈、生鱼胆、河豚等）和化学性食物中毒（升汞、砷、有机磷等），病人有进食此类毒物史。潜伏期仅数分钟至数小时。起病多急，除胃肠炎症状外，尚有神经系统与肝、肾功能损害等表现。从可疑食物、呕吐物与粪便标本中可检出毒物。

4.急性坏死性肠炎　患者全身中毒症状严重，病程早期可发生休克。脐周或上腹部剧痛，血水样大便中常伴有坏死组织。重者可有肠麻痹及腹膜刺激征。

【治疗】

(一) *一般治疗*

卧床休息。沙门菌食物中毒应作床边隔离。早期应给予易消化的流质或半流质饮食，病情好转后逐渐改为正常饮食。

(二) *对症治疗*

呕吐、腹痛明显者可口服溴丙胺太林(普鲁本辛)15～30mg，或肌内注射山莨菪碱 10mg 或阿托品 0.5mg。剧吐不能进食或腹泻频繁者，可以葡萄糖盐水或平衡盐液作静脉滴注。酸中毒者应酌情补充适量 5%碳酸氢钠或 11.2%乳酸钠溶液。脱水严重甚至休克者除积极补充液体外，尚应抗休克和保持电解质平衡。

(三) *病原治疗*

一般不必使用抗菌药物。对伴有高热的严重患者，可根据各种病原菌选用有效的抗菌药物。如沙门菌食物中毒可选用喹诺酮类药物如氧氟沙星等，亦可应用氯霉素。副溶血弧菌食物中毒可用氯霉素、复方磺胺甲噁唑及氟喹诺酮类。大肠杆菌食物中毒可用阿米卡星等。

【预防】

搞好饮食卫生，加强食品卫生管理，是预防本病的关键。

加强对禽、畜宰前检疫与宰后检疫，在食品加工、运输与贮存过程中应进行卫生监督。严禁出售腐败、变质食物及病死动物肉类。严格建立饮食行业卫生管理制度，食品制作应符合卫生要求，防止污染。饮食行业工作人员要定期体检，如发现皮肤化脓感染、带菌和腹泻者，应立即给予调离岗位，并予以治疗。

大力进行群众性卫生宣传教育，不吃不洁、腐败、变质食物；不暴饮暴食；不进食未经合理烹调制作的食物。

一旦发生食物中毒，应立即报告当地卫生防疫机构，及时进行调查、分析疫情，以及早控制疫情。

## 神经型食物中毒(肉毒中毒)

肉毒中毒(botulism)是进食被肉毒杆菌(*Cl. botulinum*)外毒素污染的食物而引起的中毒性疾病。肉毒中毒可分为食物型肉毒中毒、伤口型肉毒中毒和婴儿肉毒中毒等 3 种类型，均以神经系统症状为主要临床表现，如眼肌及咽肌瘫痪为主要特征，抢救不及时病死率较高。

【病原学】

肉毒杆菌系严格厌氧的革兰阳性梭状芽胞杆菌，其芽胞对热和化学消毒剂抵抗力强，在沸水中可生存 5～22h，干热 180℃需 5～15min 始能将其杀死，10%盐酸经 1h 和 20%甲醛经 24h 才能使芽胞死亡。

肉毒杆菌孳生于土壤和植物的根部，存在于家畜如牛、羊、猪等肠道内，也可附着于水果、蔬菜或谷物上。火腿、腊肠、罐头或瓶装食物及高原地区为过冬的牛、羊肉被肉毒杆菌污染时，在缺氧情况下可大量生长繁殖而产生外毒素，进食含有此种外毒素的食物后即可发生中毒。按照外毒素的抗原性不同，可分为 A～G 等 7 型，引起人类疾病者主要为 A、B 和 E 型 3 种，偶可由 F 型所致；引起婴儿肉毒中毒则以 A 型和 B 型多见。肉毒杆菌外毒素是一种嗜神经毒素，毒力强，百万分之一毫升即可使体重 250g 的豚鼠于 4d 内死亡；但不甚耐热，80℃ 30min 或煮沸 10min 即被破坏，暴露于日光下也可迅速失去毒力。毒素在干燥、密封和阴暗

条件下可保持多年。外毒素经甲醛处理后注射于动物体内可产生抗毒素，不同型的外毒素只能被相应的抗毒素中和。

【流行病学】

本病主要发生于我国西北各省，尤以新疆为甚。该病发病界线以北纬30度纬线的长江流域为界，30度纬线以南未见病例报道。这除与饮食习惯和食品加工方式有关外，尚与30度纬线以北土壤中污染的主要是A、B、E、F 4型有关，而30度纬线以南地区土壤中污染的主要是C和D型。我国发病季节以2～5月最高，与进食发酵制品和肉制品过多有关。

（一）传染源

肉毒杆菌存在于动物肠道中，随粪便排出后芽胞可在土壤中存活相当时间，但仅在缺氧情况下才能大量繁殖。

（二）传播途径

1. 食物传播　如罐头、香肠、腊肉等肉制品、发酵豆制品（臭豆腐、豆瓣酱、豆豉）和发酵制品（发酵馒头、面酱等）被肉毒杆菌污染，其外毒素可致病。

2. 偶可由伤口感染而致病。

3. 病菌偶可污染食品如蜂蜜，被婴儿摄入胃肠道后繁殖产生大量外毒素而致病，故又称婴儿肉毒中毒。

（三）人群易感性

外毒素对人和动物均有高度致病力，人群普遍易感。病人无传染性，病后也不产生免疫力。

【发病机制与病理】

肉毒杆菌外毒素经胃和小肠上段吸收，经淋巴和血液循环到达脑神经核、运动神经突触和胆碱能神经末梢，干扰和阻断神经肌肉接头释放乙酰胆碱，从而使肌肉麻痹。

脑及脑膜充血、水肿，有广泛点状出血与小血栓形成。镜下可见神经节细胞变性，脑神经根水肿。

婴儿肉毒中毒的发病年龄均<6个月，其发病机制与上述不同。婴儿摄入肉毒杆菌芽胞或繁殖体，虽不含肉毒杆菌外毒素，但病菌可在婴儿肠道内大量繁殖并产生外毒素，外毒素吸收后可出现症状，为婴儿猝死综合征的原因之一。

【临床表现】

潜伏期一般为6～36h，也可短至2h或长达10d。潜伏期越短，病情越重。

起病突然，先有全身乏力、软弱、头痛、眩晕，继而出现对称性脑神经麻痹。脑神经麻痹症状依次先后或交替出现：①眼部症状：视力模糊、眼睑下垂、复视、斜视、瞳孔散大，辐辏反射不佳，对光反应弱或消失，眼肌瘫痪。②口咽症状：张口、咀嚼、伸舌及语言困难，声音嘶哑；咽部阻塞感；咽反射减弱或消失，常吞咽困难，饮水或进流质有呛咳。咽喉部粘液和分泌物积聚，可引起吸入性肺炎和呼吸困难。③面肌及呼吸肌等麻痹症状：患者面无表情，头前倾或歪斜。由于呼吸肌麻痹，腹式和胸式呼吸运动均减弱，尚可有四肢无力，重者起卧困难、举臂不能、抬腿费力。因胆碱能神经传递被阻断，可出现腹胀、尿潴留及唾液和泪液减少。患者体温正常或呈低热，神志清醒，知觉存在，脑脊液正常。病人可于4～10d后逐渐恢复健康，呼吸、吞咽及言语困难先后缓解，随后其他肌肉瘫痪也渐复原。重者患者可于发病后3～10d内因呼吸衰竭、心力衰竭或继发肺炎而死亡。

婴儿肉毒中毒的首先症状为便秘，继之迅速出现脑神经麻痹，病情进展迅猛。有的患婴入睡前尚能进食，活动自如，数小时后被发现呼吸已停止。有的患婴临床症状较轻，呈隐匿型。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要依据：①摄入可疑被污染的变质罐头、瓶装食品、腊肠、发酵豆制品与面制品等。同进食者可集体发作；②典型的临床症状如眼肌瘫痪，吞咽、言语、呼吸困难等；③可疑食品，血及大、小便均可检出肉毒毒素或肉毒杆菌；④以食物浸出液作动物接种试验，观察动物有无外毒素所致瘫痪现象。

本病应与河豚、毒蕈所致食物中毒、流行性乙型脑炎、重症肌无力、低血钾、格林—巴利综合征、脊髓灰质炎和中毒性神经疾病相鉴别。

【预后】

与进食外毒素型别、数量、临床型别、诊治早晚和用药是否合理有关。病死率一般为10%～75%。早期应用多价抗毒血清治疗，病死率可明显减低。

【治疗】

（一）抗毒素治疗

早期多价抗毒血清（包括A、B及E型）治疗有效，尤以起病后24h内或瘫痪发生前注入最为有效，静脉或肌内注射5万～10万u一次，必要时6h后给予同量注入。用药前应先作皮肤过敏试验。

（二）防止外毒素继续吸收

外毒素在碱性溶液中易被破坏，在氧化剂作用下毒力减弱，因此应立即用5%碳酸氢钠或1∶4 000高锰酸钾溶液洗胃。服泻剂并作清洁灌肠，以清除毒素。

（三）支持疗法

病人应卧床休息，注意保暖；注意水、电解质平衡；吞咽困难者用鼻饲饮食或静脉滴注葡萄糖盐水、复方氨基酸和维生素类。若无吞咽困难或呛咳，应给予高热量食品。

（四）对症治疗

保持咽部通畅，咽喉部有分泌物积聚时应及时吸出；呼吸困难者除给氧外，必要时行气管切开，并以正压同步呼吸器维持或辅助呼吸；继发肺炎时应用抗生素。创伤性肉毒中毒必须彻底清创。吡啶能刺激神经的生芽作用，可以缩短病程。

婴儿肉毒中毒的治疗主要为支持和对症治疗，也有主张口服或肌内注射青霉素，以减少肠道内的肉毒杆菌菌量，防止外毒素的继续产生。

【预防】

严格管理食品，尤应重视罐头食品、腊肠、火腿，以及发酵豆、面制品的卫生监督检查。腌腊食物及家庭自制瓶装食物应煮沸6～10min后才可进食。禁止出售和食用变质食品。

若同食者已发生肉毒中毒症状，或所进食品证明有肉毒杆菌或其外毒素时，未发病者应立即注射多价抗毒血清1 000～2 000u，以防发病。

（尹有宽）

## 第六节 细菌性痢疾

细菌性痢疾（bacillary dysentery），是痢疾杆菌（*Shigella dysenteriae*，*bacillus dysente-*

*riae*)引起的一种常见肠道传染病，主要临床表现为发热、腹痛、腹泻、里急后重和伴有粘液脓血便。

【病原学】

痢疾杆菌属革兰阴性，无鞭毛，肠杆菌科志贺菌属，按抗原结构和生化反应，本病细菌可分为 4 群 47 个血清型，各血清型之间无交叉免疫性。最常见的病原菌是B群福氏痢疾杆菌，其次是D群宋内痢疾杆菌。本病病原菌流行菌型在不断变迁中，欧美国家优势菌型为宋内菌，我国仍以福氏菌群占优势，但宋内菌有上升趋势。目前我国某些地区仍有志贺菌流行。了解菌群的变迁和鉴定痢疾杆菌的血清型，将有利于细菌性痢疾防治工作的开展(表 4-2)。

**表 4-2　志贺菌属抗原分类**

| 菌　名 | 群 | 血清型和亚型 |
|---|---|---|
| 痢疾志贺菌(*S. dysenteriae*) | A | 1～12 |
| 福氏志贺菌(*S. flexneri*) | B | 1a、b、c，2a、b，3a、b、c，4a、b、c，5a、b，6，x、y |
| 鲍氏志贺菌(*S. boydii*) | C | 1～18 |
| 宋内志贺菌(*S. sonnei*) | D | 1 |

痢疾杆菌在外界生存力较强，在瓜果、蔬菜和污染物上可生存 1～2 周，以宋内菌最强，福氏菌其次。本菌对各种化学消毒剂都很敏感。

所有痢疾杆菌均能产生内毒素、外毒素(细胞毒素)，前者可引起全身毒血症。志贺菌所释放的志贺毒素(外毒素)具有神经毒、细胞毒和肠毒素作用，可引致较严重的临床症状。

【流行病学】

本病是最常见的肠道传染病，终年都有散发，多流行于夏、秋季，与苍蝇消长、细菌繁殖和人们喜食生冷食物有关。见于世界各地。

(一) 传染源

病人和带菌者是主要的传染源，其中非典型病例、慢性细菌性痢疾和带菌者由于症状轻或无症状而被忽视，故在流行病学上的意义更大。福氏细菌性痢疾患者带菌和排菌时间可较长，也容易变成慢性。

(二) 传播途径

致病菌污染食物、饮水和手，经口使人感染。在非流行季节接触为主要的传播途径，即接触被病人或带菌者污染的物体而受感染。在流行季节可有食物型和水型的暴发流行，前者系食用被手或苍蝇等所污染的食物而感染；后者系水源被粪便严重污染而引起水型传播。

(三) 人群易感性

人群普遍易感，但以儿童发病率最高，其次为中青年。如有降低机体抵抗力的因素以及暴饮暴食等均有利于细菌性痢疾的发生和流行。病后免疫力短暂，不同菌群与血清型之间无交叉免疫力，故易重复感染或复发。

【发病机制与病理】

痢疾杆菌进入人体后是否发病，取决于入侵痢疾杆菌的数量、致病力和人体抵抗力。如细菌致病力强，少量细菌(150 个左右)进入人体即可致病。其致病力与痢疾杆菌对结肠粘膜上皮细胞的吸附和侵袭力有关，即只有对肠粘膜上皮细胞具有侵袭力的菌株才能引起发病。痢疾杆菌入侵肠粘膜上皮细胞和固有层中繁殖，引起肠粘膜的炎症反应和固有层小血管循环障碍，导致粘膜炎症、坏死和溃疡，因而产生腹痛、腹泻、脓血便和里急后重。由于入侵的致

病菌可被巨噬细胞所吞噬，因细菌极少侵入粘膜下层，一般亦不侵入血流，故极少发生菌血症或败血症。

中毒型细菌性痢疾大多发生于儿童，可能系特异性体质对细菌内毒素的强烈过敏反应，引起急性微循环障碍为主的病理过程，以致出现感染性休克、DIC，最后导致微血管麻痹与重要脏器功能衰竭，尤其是脑水肿和颅内压升高，可出现脑疝和呼吸衰竭。

细菌性痢疾的肠道病变主要在结肠，以乙状结肠和直肠病变最显著。急性期的基本病变是肠粘膜弥漫性纤维蛋白渗出性炎症。慢性期肠粘膜有水肿及肠壁增厚，溃疡可不断形成与修复，而引起息肉状增生及瘢痕形成，并可导致肠腔狭窄。中毒型细菌性痢疾的结肠病变很轻，仅有充血、水肿，但显著的病变为全身小动脉痉挛和渗透性增高，大脑及脑干水肿，出现神经细胞变性、浸润和点状出血，肾小管上皮细胞变性和坏死，肾上腺皮质萎缩和出血。

【临床表现】

潜伏期数小时至 7d，多为 1～2d。志贺菌感染的临床表现一般较重，宋内菌引起者较轻，福氏菌感染介于两者之间。但易转为慢性。

（一）急性细菌性痢疾

1. 普通型（典型） 起病急骤，畏寒、寒战伴高热，继而出现腹痛、腹泻和里急后重。大便开始为稀便，迅速转为粘液脓血便，每天 10～20 次，量少。左下腹压痛伴肠鸣音亢进。一般 1～2 周内逐渐恢复或转为慢性。

2. 轻型（非典型） 全身毒血症症状和肠道症状均较轻，有如肠炎，可不伴有里急后重感。病程可自限，少数可转为慢性。

3. 中毒型 多见于体质较好的儿童，起病急骤，病势凶险，体温可达 40℃以上，伴全身严重毒血症症状。患者精神萎靡，可反复抽搐、嗜睡、昏迷，迅速发生休克和呼吸衰竭。肠道症状较轻，甚至开始无腹痛与腹泻症状，但起病 24h 内可出现腹泻和典型痢疾大便。常需直肠拭子或生理盐水灌肠，采集大便检查才发现粘脓便。按临床表现可分为休克型、脑型和混合型：①休克型（周围循环衰竭型）：以感染性休克为主要表现，血压下降。早期为全身微血管痉挛，后期出现微循环淤血性缺氧，唇、指紫绀，皮肤花纹明显。②脑型（呼吸衰竭型）：以严重脑部症状为主，因脑血管痉挛引起缺血、缺氧、脑水肿及颅内压增高，严重者可发生脑疝。表现为惊厥、昏迷和呼吸衰竭。早期表现为烦躁不安、嗜睡、惊厥，后期则呈昏迷和异型呼吸，最后呼吸停止。③混合型：具有周围循环衰竭和呼吸衰竭两种表现，为最凶险的一型，病死率高。

（二）慢性细菌性痢疾

病程超过 2 个月即称慢性细菌性痢疾。下列因素易使细菌性痢疾演变为慢性：①急性期未及时诊断及抗菌治疗不彻底或为耐药菌株感染；②原有营养不良或免疫功能低下者；③原有慢性疾病如胃肠道疾病、慢性胆囊炎或肠寄生虫病等。临床上可分为以下各型。

1. 慢性迁延型 长期反复腹痛、腹泻，大便常有粘液及脓血，可伴有乏力、营养不良及贫血，也可腹泻与便秘交替出现。

2. 慢性隐匿型 有细菌性痢疾史，较长时间无临床症状，大便培养可阳性，乙状结肠镜检查可发现炎症甚至溃疡等病变。

3. 急性发作型 有慢性细菌性痢疾史，可因进食生冷食物、暴饮暴食、劳累或受凉等诱因而引起急性发作，但发热及全身毒血症多不明显。

【并发症】

急性期或恢复期偶可并发渗出性关节炎，系感染所致变态反应。儿童患者可并发志贺菌败血症、中耳炎、耳聋、失语、脱肛及肢体瘫痪等后遗症。

【实验室检查】

急性期血白细胞总数和中性粒细胞中度增多，慢性期可有轻度贫血。急性期粪便为粘液、脓血状，显微镜下可见大量脓细胞与红细胞，如发现巨噬细胞更有利于诊断。粪便培养阳性是确诊的依据。采集粪便标本应注意：①尽量在抗菌治疗前采样；②挑选粘血、脓液部分；③标本必须新鲜；④早期多次送检。如培养阳性应做药敏试验，以指导临床上合理用药。

【诊断与鉴别诊断】

在夏、秋季节，患者起病急骤伴有发热、腹痛、腹泻、脓血便和里急后重及左下腹压痛，即应考虑急性细菌性痢疾。急性非典型和慢性细菌性痢疾的诊断较困难，应结合流行病学、临床和实验室检查等资料进行分析与判断。

急性细菌性痢疾应与细菌性食物中毒、急性阿米巴痢疾（见表 4-3）、侵袭性大肠杆菌、空肠弯曲菌等鉴别。夏、秋季中毒型细菌性痢疾需与感染性休克、流行性乙型脑炎鉴别，慢性细菌性痢疾应与结肠癌及直肠癌、慢性非特异性溃疡性结肠炎和慢性血吸虫病等鉴别。

**表 4-3　急性细菌性痢疾与急性阿米巴痢疾的鉴别**

| 鉴别要点 | | 急性细菌性痢疾 | 急性阿米巴痢疾 |
|---|---|---|---|
| 流行病学 | | 常年散发，夏、秋季可流行 | 散发居多 |
| 潜伏期 | | 1～7d | 数周至数月 |
| 临床表现 | | 急起 | 大多缓起 |
| | | 多有发热，毒血症症状较明显。腹痛、里急后重，腹泻 1d 可达数十次 | 发热不高，少有毒血症症状，腹痛与里急后重较轻，大便次数较少 |
| | | 腹部压痛，以左侧为主 | 腹部压痛较轻，以右侧为主 |
| 粪便检查 | 肉眼检查 | 量少，脓血、粘液便，无臭味 | 量多，暗红色果酱样，有腐臭 |
| | 显微镜镜检 | 大量脓细胞和红细胞，可见巨噬细胞 | 白细胞较少，红细胞成堆，有夏科—雷登结晶，可找到溶组织阿米巴滋养体 |
| | 培养 | 痢疾杆菌阳性 | 痢疾杆菌阴性 |
| 血液白细胞 | | 早期总数和中性粒细胞显著增多 | 早期稍增加 |
| 乙状结肠镜检查 | | 肠粘膜弥漫性充血、水肿，浅表溃疡，边缘不齐 | 肠粘膜大多正常，有散在性溃疡，边缘深切，周围有红晕 |

【预后】

急性细菌性痢疾多在病程 1 周左右恢复，少数转为慢性或慢性带菌者。中毒型细菌性痢疾则预后较差，尤为脑型如不及时治疗，病死率较高。影响预后的因素有：①菌型：志贺菌痢疾的毒血症及肠道症状都较严重，并发症多，福氏菌感染则易成为慢性；②全身免疫状态：婴幼儿及年老体弱者病情重，并发症多，病死率较高；③临床类型：中毒型细菌性痢疾病情凶险，预后严重。慢性病例不易根治，易反复发作；④治疗不及时、不彻底、用药不当易变为慢性。

【治疗】

（一）急性细菌性痢疾

1. 一般治疗与护理

（1）隔离：消化道隔离至临床症状消失，大便培养连续 2 次阴性。

（2）休息：有高热、严重腹泻、软弱无力者应卧床休息。

(3)饮食：急性期以少渣、忌油腻、易消化的流质或半流质为宜；不宜饮牛奶，以减少腹胀；补充足量维生素，鼓励多饮水，病情好转后给普食。

(4)保持水、电解质及酸碱平衡　脱水轻且不呕吐者可用口服补液；严重脱水者应及时、快速静脉补液及补充电解质，改善微循环，纠正酸中毒，防止休克。

(5)密切观察大便次数、性状，隔日留取大便作常规及细菌培养和药敏试验，以便及时了解药物的疗效和恢复情况。

2. 病原治疗　由于抗菌药物的广泛应用，耐药菌株渐见增多，且可以呈多重耐药。近年来，细菌对四环素、氯霉素和磺胺药的耐药率甚高，用药时最好参考当前菌株药敏情况选择用药。通过联合用药、新药应用，细菌性痢疾的治疗还是较满意的。一般应用足量，72h 后无效时才考虑更改药物，切勿过早更换药物或滥用药物。

(1)喹诺酮类：有较强的杀菌作用，对耐药菌株疗效也较好，口服吸收完全，是目前治疗细菌性痢疾较理想的药物。诺氟沙星：成人每次 0.2～0.4g，每天 4 次口服，小儿每天 20～40mg/kg，分 3～4 次服用，疗程 5～7d。与 TMP 合用，疗效更佳，成人 0.2g，每天 2 次，儿童每天 5～8mg/kg，分 2 次服用。也可用环丙沙星、氧氟沙星、依诺沙星等其他喹诺酮类药物。如病情重不能口服，可静脉滴注。喹诺酮类药物治疗细菌性痢疾疗效好，不良作用小，可引起恶心等胃肠反应，一般不影响服用。本药可影响骨骺发育，故孕妇不宜使用，儿童则应慎用或短期应用。

(2)复方磺胺甲噁唑：本药对多数病人疗效仍佳，成人每次 2 片，每天 2 次，儿童酌减。严重肝病、肾病、磺胺过敏者及血白细胞减少者忌用。

(3)黄连素：0.3～0.4g，每天 4 次，疗程为 7d。

3. 对症治疗　高热可用退热药和物理降温，剧痛伴里急后重者可用解痉剂阿托品或颠茄。如毒血症较明显可短期给肾上腺皮质激素。

**(二) 中毒型细菌性痢疾**

1. 抗菌治疗　环丙沙星 0.2～0.4g 静脉滴注，每天 2 次，或可用氧氟沙星静脉滴注。亦可应用庆大霉素或阿米卡星和哌拉西林或头孢噻肟静脉滴注。庆大霉素或阿米卡星可与后两者之一联合用药，成人庆大霉素 160～240mg/d，儿童每天 6～10mg/kg 分 2 次；阿米卡星每天成人 15mg/kg，儿童 10mg/kg，分 2 次；哌拉西林每天成人 8～16g，儿童 100～200mg/kg，分 4 次；头孢噻肟每天 4～6g，分 2 次，皆加入葡萄糖液中滴注。中毒症状明显好转后，按一般急性细菌性痢疾治疗。总疗程 7～10d。

2. 高热和惊厥的治疗　高热易引起惊厥而加重脑缺氧和脑水肿，因而，迅速降温止惊是防止病情进一步发展的重要措施。经用安乃近及物理降温无效或躁动不安、反复惊厥者，可给予亚冬眠疗法，复方氯丙嗪及异丙嗪各 1～2mg/kg 肌内注射。尽快使体温保持在 37℃左右；反复惊厥者可给地西泮(安定)、水合氯醛或苯巴比妥钠。

3. 循环衰竭的处理

(1)扩充血容量：快速静脉滴入右旋糖酐(儿童 10～15ml/kg，成人 500ml)及葡萄糖盐水，待休克好转后继续静脉输液维持，补液量及速度视患者病情及尿量而定。如有酸中毒，应予以 5%碳酸氢钠 3～5ml/kg。

(2)血管活性药：在扩充血容量基础上，可应用血管扩张剂如山莨菪碱以解除微血管痉挛，成人每次 10～30mg，儿童每次 0.2～2mg/kg 静脉注射，每 5～10min 一次，待面色红润、

四肢转温及血压回升后可停用。也可以阿托品静脉注射,成人每次1～2mg,儿童每次0.03～0.05mg/kg。如血压仍不回升则可用升压药多巴胺及重酒石酸间羟胺(阿拉明)或酚妥拉明,以增加心肌收缩力,降低周围血管阻力及改善重要脏器的血液灌注。

(3)保护重要脏器功能:有心功能不全者可给毛花甙C(西地兰)或毒毛花甙K(毒毛旋花子甙K),以加强心肌收缩力,增强心排出量。

(4)抗凝治疗:有DIC者采用肝素治疗,剂量及疗程同感染性休克。

(5)肾上腺皮质激素治疗:可缓解毒血症,对高热、休克、脑水肿及心肌炎均有效,可采用短程大剂量疗法。

4. 脑水肿治疗　因颅内压升高、脑水肿和脑疝而导致呼吸衰竭,抢救措施有:①及早应用血管扩张剂以改善脑血管痉挛,可采用亚冬眠疗法或山莨菪碱;②脱水剂:在应用血管扩张剂的同时,尽快静脉注入20%甘露醇,每次1～2g/kg,6～8h可重复使用。

5. 防治呼吸衰竭　尽早吸氧、吸痰,保持呼吸道通畅,如出现呼吸衰竭则应使用呼吸兴奋剂,必要时作气管切开及应用人工呼吸器,以保证足够有效的氧交换。

6. 一般治疗与护理　应补充失液量及钾、钠离子,以维持水与电解质平衡,但需慎防用量过大或速度过快而引起肺水肿和脑水肿;密切观察瞳孔、呼吸、血压、尿量、出入液量等变化,及时做好气管切开或人工呼吸器患者的护理工作。

(三)慢性细菌性痢疾

1. 综合治疗　注意生活规律,适当锻炼,避免过度劳累与紧张,进食富营养而易消化、少渣、无刺激性的食物,积极治疗并存慢性疾病。

2. 抗菌治疗

(1)应抓紧致病菌分离、鉴定和药敏检测,以利合理选择应用有效抗菌药物。

(2)可联合应用2种不同类型的抗菌药物,剂量要足,疗程宜长,且需重复1～3个疗程。

(3)可使用药物保留灌肠疗法:可用0.5%卡那霉素或0.3%黄连素或5%大蒜液或1%～2%新霉素,每次100～200ml,每晚1次,10～14d为一疗程。灌肠液中可加少量肾上腺皮质激素以增加其渗透作用。

3. 对症治疗

(1)肠道功能紊乱的处理:可酌情应用镇静、解痉或收敛剂,如乳酶生或小剂量异丙嗪、复方苯乙哌啶或针刺天枢、足三里。也可试以0.25%普鲁卡因溶液100～200ml,保留灌肠,每晚一次,疗程10～14d。

(2)肠道菌群失调的处理:限制乳类和豆制品。补充乳糖和维生素C,可提高大肠杆菌数量。双歧三联活菌胶囊(每粒含$3\times10^8$活菌数),成人每次2～3粒,每天2～3次,儿童酌减,疗程10d,可补充肠道双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌的数量。服乳酶生(含厌氧菌4～6g)或枯草杆菌片剂(含菌50亿),疗程2～3周,以促使厌氧菌生长,重新恢复肠道菌群平衡。

【预防】

细菌性痢疾的预防,应抓住以下环节:

(一)管理传染源

发现病人及带菌者后应及时隔离,彻底治疗。从事饮食、自来水工厂工人及幼托工作人员应定期作粪检,如发现带菌者应调离工作,并彻底治疗。接触者应医学观察7d。

(二)切断传播途径

做好三管一灭（管水、管粪、管理饮食及消灭苍蝇），养成饭前便后洗手等个人卫生习惯，不吃生冷不洁食物。

（三）保护易感人群

口服痢疾活菌苗，如依链株活菌苗。它不能在肠粘膜层繁殖而不致病，但能刺激肠粘膜产生局部保护性抗体——分泌型 IgA，保护率可达 80%左右，有效期半年。口服依链株活菌苗，应首先口服碳酸氢钠以减少活菌死亡。依链株活菌苗保护力有型的特异性，已研制多价依链株活菌苗。

（尹有宽）

## 第七节　霍　　乱

霍乱（cholera）是霍乱弧菌（*vibrio cholerae*）所致的肠道烈性传染病，病理变化由霍乱弧菌肠毒素引起。临床表现轻重不一，病人多为无症状的隐性感染或仅有轻度腹泻，少数病情严重者有剧烈吐泻、脱水、肌肉痉挛、周围循环衰竭、代谢性酸中毒和急性肾功能衰竭等。

过去将由古典生物型（classical biotype）霍乱弧菌所致的感染称为霍乱，由爱尔托生物型（El Tor biotype）所致者称副霍乱。鉴于霍乱弧菌的两个生物型在形态和血清学方面几乎一样，两种弧菌所致疾病的临床表现和防治措施基本相同，因此分别命名为霍乱和副霍乱似无必要。

【病原学】

（一）形态染色

霍乱弧菌为革兰染色阴性，菌体长为 1.5～2.0μm，宽为 0.3～0.4μm，弯曲呈圆柱形或逗点状，有一根极端鞭毛，为菌体的 4～5 倍。霍乱弧菌在碱性（pH8.8～9.0）肉汤或蛋白胨水中繁殖迅速，能在表面形成透明菌膜。在选择性培养基中生长旺盛，常用者有胆盐琼脂培养基、硫代硫酸盐—枸橼酸盐—胆盐—蔗糖培养基、亚碲酸盐琼脂培养基等。

（二）分类

1. O1 群霍乱弧菌　包括古典生物型霍乱弧菌和埃尔托生物型。O1 群的特异抗原有 A、B、C 3 种。其中 A 抗原为 O1 群所共有，A 抗原与其他 B 或 C 抗原结合则可分为 3 型，即原型——AC（稻叶，Inaba）、异型——AB（小川，ogawa）和中间型——ABC（彦岛，Hikojima）。

2. 非 O1 群霍乱弧菌　本群弧菌鞭毛抗原同 O1 群，而 O 抗原则不同，不被 O1 群霍乱弧菌多价血清所凝集。依 O 抗原之异，本群可分为 137 个血清型，即 O2～O139。1992 年在印度及孟加拉等地发生霍乱暴发流行，后证实流行菌不被 O1 群和 137 个非 O1 群霍乱弧菌诊断血清所凝集，乃定为 O139 霍乱弧菌，并认定为真正的霍乱弧菌。

3. 不典型 O1 群霍乱弧菌　可被多价 O1 群血清所凝集，但该群菌不产生肠毒素，因此无致病性。

霍乱弧菌对干燥、日光、热、酸及一般消毒剂均甚敏感。干燥 2h 或加热 55℃ 10min 即可死亡，煮沸立即死亡。在正常胃酸中霍乱弧菌能生存 4min，接触 1∶5 000～10 000 盐酸、1∶500 000 高锰酸钾或 2%漂白粉后 5～10min 即死亡。霍乱弧菌在外界环境中能存活一定时间，在 pH7.6～8.8 的浅水井中古典生物型霍乱弧菌平均存活 7.5d，埃尔托霍乱弧菌为 19.3d。埃尔托霍乱弧菌在海水和深水中存活 10～13d，最长者可达 10 个月。霍乱弧菌在新

鲜蔬菜、牛奶和鲜肉中能生存数天。

【流行病学】

（一）传染源

病人和带菌者是霍乱的传染源，典型病人的吐泻物含菌量甚多，急性期病人每毫升粪便可含有 $10^7 \sim 10^9$ 个弧菌，这对疾病传播有重要意义。由于轻病人易被忽略，健康带菌者又不易检出，因此，两者均可起重要传染源作用。潜伏期带菌者尚无吐泻，恢复期带菌者排菌时间不长，因此作为传染源的意义不大。

（二）传播途径

主要借水传播，病人吐泻物和带菌者的粪便污染饮用水源后，就易引起暴发流行。污染的食品和手以及苍蝇等对传播疾病也起着一定作用。通过与病人接触而发病者罕见。

（三）人群易感性

男女老幼对本病均易感。在新感染区，成人比儿童容易受到感染；而在地方流行区儿童的发病率较成人为高。营养不良、胃酸缺乏、胃大部切除等皆可成为感染的诱发因素。

（四）流行特征

古典生物型霍乱主要在印度恒河三角洲流行，周期性地传播至东南亚地区，有时造成世界性大流行。最近一次始于 1961 年，由埃尔托生物型霍乱弧菌所引起。该次流行持续时间长。感染尚可借航空线作远距离传播。

【发病机制与病理】

（一）发病机制

霍乱的临床表现主要是大量水和电解质自肠道内迅速丢失造成严重脱水的结果。

正常胃酸可杀死霍乱弧菌。当胃酸低下或入侵弧菌数量很多时，未被胃酸杀死的弧菌进入小肠，在碱性肠液内迅速繁殖，但不侵入肠粘膜上皮细胞。繁殖过程中产生大量外毒素（霍乱肠毒素），通过粘液对细菌的趋化吸引作用、细菌鞭毛活动及弧菌粘蛋白溶解酶和粘附素等的作用，霍乱弧菌粘附于肠粘膜上皮细胞，其肠毒素开始发生作用。霍乱肠毒素有 A、B 两个亚单位。肠毒素到达肠粘膜后即通过毒素的亚单位 B 与肠粘膜上皮细胞膜的受体神经节苷脂迅速结合。肠毒素亚单位 A 穿过细胞膜，作用于腺苷环化酶使之活化。腺苷环化酶使 ATP 变为环磷酸腺苷(cAMP)。由于细胞内浓度增高的 cAMP 发挥了第二信使的作用，促进细胞内一系列酶反应的进行，使肠细胞分泌功能增强，肠液分泌增加，以至超过肠道再吸收的能力而聚集在肠腔内，形成本病特征性的剧烈水样腹泻，导致等渗性失水。

霍乱内毒素与霍乱发病关系不大。

胆汁分泌减少且肠液中有大量水、电解质及粘液，所以吐泻物呈米泔水样。迅速而严重的脱水使血容量明显减少，血液浓缩，出现周围循环衰竭。大量钾、钠、钙及氯化物的丧失可导致肌肉痉挛、低钠、低钾、低钙等。粪便中碳酸氢盐的迅速丢失导致代谢性酸中毒。由于循环衰竭、肾脏缺血、低钾和毒素对肾脏的直接作用，可引起肾功能减退或衰竭。

（二）病理解剖

霍乱病人小肠活组织检查仅显示轻微炎症，绒毛细胞有大伪足样胞质突起，上皮细胞线粒体肿胀和嵴消失。死亡病人的主要病理变化为严重脱水现象：皮肤皱缩而紫绀，内腔浆膜无光泽，肠内充满米泔水样液体，胆囊内充满粘稠胆汁。心、肝、脾等脏器均见缩小。肾小球及间质的毛细血管扩张，肾小管混浊肿胀、变性及坏死。其他脏器也有出血及变性等变化。

【临床表现】

两种生物型弧菌所致霍乱的临床表现基本相同，埃尔托生物型所致霍乱轻型较多。潜伏期一般为1～3d，短者数小时，长者可达7d。典型病人多急起发病，少数病人在发病前1～2d有头昏、腹胀等前驱症状。

（一）典型病例的病程

1.泻吐期　绝大多数病人以急剧腹泻、呕吐开始。腹泻多为无痛性，但少数病人可因腹直肌痉挛而引起腹痛，不伴里急后重。大便初为泥浆或水样，含粪质，迅速转为米泔水样或无色透明水样，无粪臭，略有鱼腥味，并含大量片状粘液，少数重症病人可有血性便。大便量多，每次可超过1 000 ml，每天十数次，甚至难以计数。呕吐多在腹泻后出现，常为喷射性和连续性。呕吐物先为胃内容物，以后可为米泔水样或清水样。本期持续数小时至1～2d。

2.脱水期　由于频繁的腹泻和呕吐，大量水和电解质的丧失，病人迅速出现失水和周围循环衰竭，表现为烦躁不安、表情滞呆。儿童可有声音嘶哑、眼球下陷、面颊深凹、口唇干燥、皮肤弹性消失、手指皱瘪等。当钠盐大量丧失时各处肌肉可痉挛，以腹直肌和腓肠肌最为突出。腹呈舟状，有柔韧感。脉细速，体表温度下降，成人肛温正常，儿童肛温多升高。此期一般为数小时至2～3d。

3.恢复期　病人脱水得到及时纠正后，大多数症状可迅速消失并恢复正常，腹泻次数减少乃至停止；发音恢复，皮肤湿润，尿量增加，体温回升。约1/3病人有反应性发热，儿童可有高热。

（二）临床类型

受感染后可无任何症状，仅呈排菌状态，称接触或健康带菌者，排菌期一般为5～10d。有临床表现者可分4型。

1.轻型　病人微感不适，每天腹泻数次，大便稀薄，有粪质，无脱水表现，血压、脉搏均正常，血浆比重为1.026～1.030，尿量无明显减少。

2.中型　吐泻次数较多，大便呈米泔水样，有一定程度的脱水，血压降低，脉细速，血浆比重为1.031～1.040，24h尿量在500ml以下。

3.重型　病人极度软弱，重度脱水，休克，血压降低甚至不能测出，脉搏细速不能触及，血浆比重≥1.041，尿极少或无尿。

4.暴发型　亦称干性霍乱，甚罕见。起病急骤，不待吐泻症状出现即因循环衰竭而死亡。

【并发症】

（一）肾功能衰竭

由低血容量性休克得不到及时纠正和低血钾所引起，表现为不同程度的尿量减少和氮质血症。严重者出现尿闭，可因尿毒症而死亡。

（二）急性肺水肿

代谢性酸中毒可导致肺循环高压及肺水肿，大量不含碱的盐水快速补充也可加重肺循环高压。为避免肺水肿的发生，应及时纠正酸中毒，避免补液过多。

（三）其他

心律不齐、流产、死胎或胎盘滞留。

【实验室检查】

（一）血液检查

大量水和电解质的丧失导致血容量减少和血液浓缩，血浆比重和红细胞压积升高，白细胞增至(25～60)×$10^9$/L，中性粒细胞及大单核细胞增多。血清钾、钠、氯化物、碳酸氢盐降低，尿素氮增高。

（二）尿液检查

可有蛋白、红细胞、白细胞及管型。

（三）粪便细菌学检查

1. 涂片染色　取粪便或早期培养物涂片作革兰染色镜检，可见革兰阴性稍弯曲的弧菌。

2. 悬滴检查　将新鲜粪便作悬滴或暗视野显微镜检，可见运动活泼呈穿梭状的弧菌。

3. 制动试验　取急性期病人的水样粪便或碱性蛋白胨水增菌培养 6h 左右的表层生长物，先作暗视野显微镜检，观察动力。如有穿梭样运动物时，则加入 O1 群多价血清一滴。若是 O1 群霍乱弧菌，由于抗原、抗体作用，将凝集成块，弧菌运动即停止。如加 O1 群血清后，不能制止运动，应再用 O139 血清重作试验。

4. 分离培养　常用庆大霉素琼脂平板或碱性琼脂平板。前者加强选择性培养基，36℃～37℃培养 8～10h，霍乱弧菌即可长成小菌落。后者则需培养 10～20h。选择可疑或典型菌落，应用霍乱弧菌 O 抗原的抗血清作玻片凝集试验，若阳性即可出报告。近年来国外亦有应用霍乱毒素基因的 DNA 探针作菌落杂交，可迅速鉴定出产毒 O1 群霍乱弧菌。

5. PCR 检测　新近国外应用 PCR 技术快速诊断霍乱，其中通过识别 PCR 产物中的霍乱弧菌毒素基因亚单位 CtxA 和毒素协同菌毛基因(TcpA)来区别霍乱菌株和非霍乱弧菌，然后根据 TcpA 基因的不同 DNA 序列区别古典生物型和埃尔托生物型霍乱弧菌，4h 内可获结果。

（四）鉴别试验

古典生物型、埃尔托生物型和 O139 型霍乱弧菌的鉴别见表 4-4。

**表 4-4　古典生物型、埃尔托生物型和 O139 型霍乱弧菌的鉴别**

| 鉴别试验 | 古典型 | 埃尔托型 | O139 型 |
|---|---|---|---|
| VI 群霍乱噬菌体裂解试验($10^6$ 颗粒单位) | + | －(+) | － |
| V 群霍乱噬菌体裂解试验 | － | + | － |
| 多粘菌素 B 敏感试验 | + | －(+) | － |
| 鸡血清凝集试验 | －(+) | +(－) | + |
| V-P 试验 | － | +(－) | +(－) |
| 绵羊红细胞溶血试验 | － | +(－) | + |
| O/129 弧菌抑制试验<br>(二氨基二异丙基蝶啶敏感试验) | + | + | － |
| O1 群血清凝集试验 | + | + | － |
| O139 血清凝集试验 | － | － | + |

【诊断和鉴别诊断】

在流行地区，凡有典型临床表现者即应按霍乱病人处理。腹泻不严重，但有密切接触史应作高度疑似病人处理，予以隔离检疫。对无接触史的轻型腹泻病人应密切观察，进行粪便培养。对离开疫区不满 5d 而有腹泻者，均应按上述检查进行诊断。

本病需与各种细菌性食物中毒、急性细菌性痢疾、产肠毒素的大肠杆菌及不凝集霍乱弧

菌引起的腹泻、恶性疟疾凶险发作、砷中毒等鉴别。

【预后】

病死率一般不超过1%，儿童、老年人、孕妇及有并发症者预后均较差。

【治疗】

病人应及时严格隔离，至症状消失6d后，且粪隔日培养1次，连续3次阴性时可解除隔离。

（一）补液疗法

及时适当补充液体及电解质是获得满意疗效的关键。

1. 静脉补液　治疗开始时以生理盐水作快速静脉滴注，待血压回升正常后，可改用3：2：1液体（5%葡萄糖液3份、生理盐水2份、1/6mmol/L乳酸钠或1.4%碳酸氢钠1份）。补液量和输入速度根据失水程度而定，病情严重者每分钟入液量可达50～100ml，直至桡动脉搏动增强而有力时再减慢滴速。24h补液量在轻、中和重型病人分别为3 000～4 000、4 000～8 000、>8 000ml。补液量也可根据血浆比重计算，血浆比重每升高0.001（正常1.025），成人应补液量为每千克体重4ml，婴儿、幼儿为每千克体重10ml。成人和儿童总量的40%分别于15min和30min内输入，余量分别于2h和3～4h输完。补液期应密切观察病情，以防肺水肿的发生。

碳酸氢钠的补充可使代谢性酸中毒迅速得到纠正，是治疗成功的重要条件，应用后酸中毒于1～2h内得到纠正。

可静脉或口服补充相应钾盐。

2. 口服补液　急性霍乱病人口服氯化钠溶液后不能吸收，但钾和碳酸盐可以吸收，对葡萄糖的吸收能力也无改变。因此对轻、中型病人可予口服补液；对重症病人可先予静脉补液，待休克情况改善后，改口服补液。常用者为每升水中含葡萄糖20g、氯化钠3.5g、碳酸氢钠2.5g、氯化钾1.5g。补液需加温后口服或经鼻饲管注入。成人口服液量为700ml/h，儿童每小时15～25ml/kg。腹泻严重时入液量可适当增加，以后每6h口服量按前一个6h出液量的1.5倍计算。呕吐时口服补液并不禁忌，但呕吐物应计算在液量中。

3. 儿童补液　儿童患者粪便中的含钠量较成人为少，因此补液中钠含量须相应减少，以避免高血钠症的发生。儿童对低血钾较敏感，所以钾的补充应及时和定量。此外儿童补液量应计算准确。

（二）病原治疗

抗菌药物的应用可使腹泻时间缩短，粪便减少，且可使弧菌较早地自粪便中消失，但不能替代补液疗法。四环素为治疗霍乱的常用药物，成人每6h口服0.5g，疗程3～5d。但近年已发现有耐药株，但对多西环素仍敏感。多西环素首日200mg，次日100mg，疗效较为满意。氯霉素、巴龙霉素、链霉素、复方磺胺甲噁唑、吡哌酸等亦有较好疗效。

（三）对症治疗

休克病人经补液后血压仍未上升，可加用血管活性药；出现心功能不全时，除暂停补液外可用毛花甙0.4mg加入25%葡萄糖液中缓慢静脉注射。有肌肉痉挛者用10%葡萄糖酸钙10～20ml作静脉注射。

【预防】

（一）控制传染源

及时检出病人,立即予以隔离治疗。对接触者应严密检疫5d以发现带菌者,必要时对新疫区或疫点可予以封锁。

（二）切断传播途径

改善环境卫生,加强饮水消毒和食品管理。对病人或带菌者的粪便、其他排泄物和用具、衣服等应妥善处理。消灭苍蝇,加强个人卫生。

（三）预防接种加强人群免疫力

全菌体死菌苗由于保护率低已少用。国外应用基因工程制成并试用多种疫苗正在扩大使用中。

（潘孝彰）

## 第八节　流行性脑脊髓膜炎

流行性脑脊髓膜炎(epidemic cerebrospinal meningitis)是由脑膜炎球菌(*meningococcus*)引起的化脓性脑膜炎。临床上起病急,有发热,头痛,呕吐,皮肤、粘膜瘀点和脑膜刺激征。发病高峰在冬、春季节,可形成流行。

【病原学】

脑膜炎球菌系革兰阴性球菌(直径0.6μm×0.8μm),呈肾形,多数成对排列,在脑脊液中细菌多见于中性粒细胞内。该菌仅存在于人体,可自带菌者的鼻咽部和病人血液、脑脊液和皮肤瘀点中找到。

脑膜炎球菌需氧,在5%～10%$CO_2$ pH7.4～7.6的条件下最易生长。此菌培养物如不及时移种,数日内即死亡,可能与细菌所形成的自溶酶有关。该菌在体外生活力很弱,对干燥、寒、热和常用消毒剂均甚敏感。温度低于30℃或高于50℃时皆易死亡。能发酵葡萄糖及麦芽糖。具纤毛的脑膜炎球菌更易侵犯人鼻咽细胞。

本病有不同血清型,根据菌群特异性多糖抗原,依血清凝集试验至少分离出13个群:A、B、C、D、X、Y、Z、29E、W-135、H、I、K和L。H、I、K 3个菌群系由中国发现。特异的血清型是根据2类和3类外膜蛋白上的抗原差异而定,而1类外膜蛋白上的抗原差异决定其亚型。常见的血清型中,C群致病力最强,B群次之,Y型最弱。人群中致病菌群也在不断变化,目前流行株在我国以A群占优势,但B群也有增多趋势,某些国家主要流行菌群由A群转为B群和C群。

近年来脑膜炎球菌对磺胺耐药现象普遍,以C群和B群最为严重,A群耐药菌株也有上升趋势。

【流行病学】

（一）传染源

带菌者和病人是本病的主要传染源。病人在潜伏期和急性期都有传染性,病后传染期一般不超过数天,因此在传播疾病中的作用不大。该菌可隐藏于带菌者鼻咽部粘膜处,不引起症状,所以带菌者对周围人群威胁比病人更大。在流行期间,人群带菌率可高达50%,主要为A群,说明A群带菌率与发病成平行关系;而非流行期间的带菌菌群以B群和C群为主,带菌率较低而稳定,B群占总带菌率的70%。

（二）传播途径

患者或带菌者鼻咽部的病菌通过咳嗽、打喷嚏等排出，借空气飞沫传播。间接传播的机会极少。

无论散发或流行，发病季节多在冬、春季节。自 11 月开始上升，2～4 月达高峰，5 月起下降。室内空气流通不畅、人口流动、居住拥挤及上呼吸道病毒感染均有利于疾病的传播。

（三）人群易感性

本病在任何年龄都可发生，但新生儿少见。2～3 个月以后的婴儿即可发病，6 个月～2 岁婴幼儿发病率最高。在散发年发病稳定在低年龄组，而流行年则发病有明显向高年龄组移动现象。人群的易感性与抗体水平密切相关，新生儿出生时有来自母体的杀菌抗体，6～24 个月时抗体水平下降至最低点，以后又逐渐增高，至 20 岁左右达成人水平。由于人群免疫力的不同，各地区的发病数差异甚大。带菌者和病人在受脑膜炎球菌感染后，特异性免疫球蛋白在 2 周内均有上升。本病常呈周期性大流行，平均 10 年左右有一次流行高峰，这是由于相隔一定时间后人群的免疫力下降，新的易感者逐渐积累增加所致。采取防治措施后能改变周期性流行规律，近年来发病率明显降低。

【发病机制与病理】

（一）发病机制

病原菌自鼻咽部侵入人体，如人体免疫力强，则可迅速将细菌杀灭，或成为带菌状态，或产生上呼吸道感染的症状。带菌状态或上呼吸道感染型一般由于获得免疫力而自限，不发病。在少数情况下，当体内缺乏特异性杀菌抗体，或细菌毒力增强时，病菌可从鼻咽部粘膜侵入血液，即使如此也不一定产生临床症状或仅有轻微症状，成为暂时性菌血症。大多数菌血症病人可不治而愈，仅少数病人发展为败血症，并通过血脑屏障到达脑部形成脑脊髓膜炎。因此，人感染脑膜炎球菌后绝大部分成为健康带菌者，部分表现为上呼吸道感染，仅少数病人产生典型败血症和脑脊髓膜炎的症状。

在败血症期间，细菌侵袭皮肤小血管内皮，引起栓塞、坏死、出血与细胞浸润，从而出现瘀点或瘀斑。由于血栓形成，血小板减少及内毒素作用，内脏有广泛出血，肾上腺也可有出血、坏死等严重病变。细菌内毒素可激活体内反应系统（包括激肽系统、补体系统、交感一肾上腺髓质系统、凝血与纤溶系统等），产生多种生物活性物质及细胞因子，作用于微循环，以致微循环障碍，引起内毒素性休克，常发生 DIC，临床上出现血压下降及出血现象，发生重型流行性脑脊髓膜炎。

形成败血症后，病原菌即可经血播散入脑脊髓膜，引起化脓性炎症。内毒素引起脑血管痉挛、脑缺氧，脑血管通透性增加，血浆外渗，加以脑实质炎症、充血和水肿，最终引起脑水肿，重度脑水肿引起呼吸衰竭。当水肿的脑实质向颅内小脑幕裂孔及枕骨大孔突出时形成脑疝。

血清中缺乏经补体介导的杀菌抗体，特别是末端补体成分的缺陷或体内不存在备解素或备解素功能丧失的情况下会增加脑膜炎球菌致病的危险性。

（二）病理

败血症期主要病变为血管内皮损害，血管壁有炎症、坏死和血栓形成，同时血管周围有出血，皮下、粘膜及浆膜也可有局灶性出血。暴发型败血症的皮肤及内脏血管有内皮细胞破坏和脱落，血管腔内血栓形成，皮肤、心、肺、胃肠道和肾上腺有广泛出血。心肌炎和肺水肿亦颇为常见。

脑膜炎期主要病变在软脑膜，早期有充血，少量浆液性渗出及局灶性小出血点。后期则有大量纤维蛋白存在，伴中性粒细胞浸润，血浆外渗，脑脊液出现混浊。渗出液在颅底和脊髓背侧沉积尤为显著。由于颅底部炎症和粘连可累及视神经、动眼神经、面神经、听神经等，造成脑神经损害。脑组织表层由于毒素影响而有退行性变。暴发型脑膜脑炎的病变以脑组织为主，有明显充血和水肿，产生高热、惊厥、昏迷等现象。部分病人伴有脑疝。慢性病人可由于脑室孔阻塞，造成脑脊液循环障碍而发生脑积水。

【临床表现】

潜伏期一般为2～3d，短者数小时，长者1周左右。本病可分为4种临床类型。

（一）普通型

占90%的病例。按其发展过程分为3个阶段，但有时临床难以明确划分。

1.上呼吸道感染期　此期传染性最强，大多患者无明显症状，主要表现咽痛、鼻咽部粘膜充血。咽拭培养可发现病原菌，一般情况下很难确诊。

2.败血症期　多突然发热，伴头痛、呕吐、寒战、全身乏力、肌肉酸痛、神志淡漠等。此期主要而显著的体征为瘀点，见于约85%病人。可先为玫瑰疹，迅速转为瘀点或瘀斑，但大多数皮疹开始即为瘀点或瘀斑，见于全身皮肤、眼结膜和口腔粘膜，呈1～2mm至1cm大小，初为鲜红，后为紫色。病情重者瘀斑迅速扩大，中央呈紫黑色坏死或形成大疱。约10%病人唇周可见单纯疱疹。部分病人可仅有败血症期而不发展为脑膜炎，此期血培养可阳性。瘀点涂片可找到病原菌，而脑脊液可能正常。

少数病人呈出血点型感染，是指在流行期部分人群受感染后仅发生皮肤出血点。涂片可找到脑膜炎球菌，而无其他症状，2周后血清出现特异性抗体。该型多见于15岁以下儿童，不治可愈，血培养常呈阳性。

3.脑膜炎期　脑膜炎症状可与败血症症状同时出现，但大多数败血症病人于24h左右出现脑膜刺激征，有高热持续不退，头痛加剧，呕吐频繁，烦躁不安，重者可有神志昏迷、惊厥、谵妄等表现。患者出现颈项强直，克氏征、巴氏征阳性等脑膜刺激征。此期脑脊液呈典型的化脓性改变，细菌培养阳性。

婴幼儿因颅骨缝和囟门未闭，中枢神经系统发育不成熟，脑膜炎的临床表现可不典型。病人往往拒食、嗜睡、尖叫、呕吐、双眼凝视、惊厥、囟门紧张或隆起等，脑膜刺激征可缺如。

（二）暴发型

此型较为少见，但病情凶险，病死率高。又可分为3型：

1.休克型(曾称华—佛氏综合征)　多见于儿童，成人亦非罕见。起病急，以高热、寒战、头痛、呕吐开始，中毒症状严重，精神极度萎靡，可有意识障碍或惊厥。短期内出现广泛皮肤、粘膜瘀点及瘀斑，且迅速发展并融合成大片状皮下出血，中央坏死。同时有严重的循环衰竭，面色苍白、皮肤花纹且紫绀、肢冷、脉细速、呼吸急促、血压下降等。脑膜刺激征大多缺如。早期脑脊液可澄清，很快呈化脓性改变。瘀点涂片及血培养检查细菌往往阳性。此型临床上有DIC表现。

2.脑膜脑炎型　大多见于儿童，除高热、皮肤瘀斑外，脑实质损害的临床表现明显。突出表现为剧烈头痛，反复惊厥，并迅速进入昏迷。部分病人可发生脑疝。临床上有呼吸衰竭现象，表现为呼吸快慢及深浅不均，甚至呼吸暂停；瞳孔大小不等，边缘不整，对光反应迟钝或

消失，眼球固定等。不及时抢救，可因呼吸衰竭死亡。

3.混合型　兼有上述两种暴发型的临床表现，病情最重，死亡率高。

（三）慢性败血症型

少见，主要见于成人。以发热、皮疹、关节病变为特征。发热后常见斑丘疹或多形性皮疹，也有瘀点或结节性皮疹。约20%病人有脾肿大。需多次血培养及瘀点涂片检查才能找到致病菌。发热间歇期病人一般情况好，病程可长达数周至数月。易误诊为风湿热或疟疾。

（四）轻型

多见于流行后期，有上呼吸道炎症状，体温不高，出血点细小，有轻度头痛或呕吐，脑脊液轻度改变，病程短，易漏诊。

【并发症】

病程中可并发肺炎、全眼球炎、中耳炎、化脓性关节炎、心内膜炎、心肌炎、心包炎、睾丸炎、视神经炎和皮肤坏死等。脑组织炎症或脓液积聚粘连可引起第Ⅱ、Ⅲ、Ⅶ及Ⅷ对脑神经损害，肢体运动障碍，失语，癫痫。桥静脉发生栓塞性静脉炎后可形成硬膜下积液，多见于1～2岁婴幼儿。临床上如经及时和适当的治疗效果仍不满意，出现抽搐、喷射性呕吐，特别伴有定位体征、颅内压持续升高以及发热等即应考虑该并发症存在的可能。

部分病儿因病情严重或延误诊断而合并脑室膜炎，临床表现为频繁惊厥、发热持续不退及中枢性呼吸衰竭等，常合并硬膜下积液或积脓。作脑室穿刺、脑超声波及CT检查有利于诊断。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数明显增高，一般在$20\times10^9/L$左右，高者可达$40\times10^9/L$，中性粒细胞占0.80～0.90。暴发型有DIC者血小板减少。

（二）脑脊液检查

压力升高，外观混浊或米汤样，白细胞数每升可达数百万，以中性粒细胞为主，蛋白含量增高，糖明显减少，氯化物降低。若病初临床上有脑膜炎症状及体征，而早期脑脊液检查正常，应于12～24h后复验脑脊液。脑脊液涂片和培养可发现病原菌。

（三）细菌学检查

1.涂片　用针尖刺破皮肤瘀点，挤出少许组织液，涂片染色后显微镜检查，阳性率高达80%以上。脑脊液经高速离心后取沉淀物作涂片的阳性率达60%～70%。

2.细菌培养　应在使用抗生素前采取血和脑脊液标本，培养阳性者作抗菌药物敏感度测定。

（四）免疫学试验

是近年来开展的脑膜炎球菌感染快速诊断方法，其敏感性高、特异性强，对已接受药物治疗，培养、涂片阴性者的诊断有一定帮助。目前临床常用的抗原检测方法，如对流免疫电泳的阳性率为80%以上，乳胶凝集试验阳性率为85%～93%，能测出每毫升脑脊液含0.02～0.05μg脑膜炎球菌抗原。葡萄球菌A蛋白协同凝集检测A群及C群脑膜炎球菌的阳性率亦较高，微量外周血检测阳性率可达91.7%。其他尚有反向间接血凝试验、ELISA、荧光抗体染色、RIA等方法均有助于快速诊断。

（五）快速非特异性方法

包括C反应蛋白动态观察，脑脊液中乳酸浓度和免疫球蛋白测定、鲎溶解物试验、乳酸脱氢酶及其酶谱的检测，都有利于诊断化脓性脑膜炎。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

本病在冬、春季节流行，主要见于儿童。凡在流行季节突起高热，头痛，呕吐，皮肤出现瘀点、瘀斑，脑膜刺激征阳性者，临床即可初步诊断。确诊有赖于病原菌的发现，免疫学检查有助于及早确立诊断。

（二）鉴别诊断

1. 其他化脓性脑膜炎　肺炎球菌脑膜炎以2岁以下幼儿及老年人多见，常继发于肺炎、中耳炎；葡萄球菌性脑膜炎继发于皮肤感染、败血症；流感杆菌脑膜炎发生于婴幼儿；大肠杆菌脑膜炎常见于新生儿；绿脓杆菌脑膜炎常继发于腰椎穿刺、麻醉、造影或手术后。上述化脓性脑膜炎发病无明显季节性，少见瘀点、瘀斑，罕见DIC。确切的鉴别诊断有赖于脑脊液和血液的细菌学检查。

2. 结核性脑膜炎　起病缓慢，以低热、盗汗、消瘦等开始，1～2周后出现神经症状。多有结核病接触史和结核病灶，无瘀点。脑脊液呈毛玻璃样，有薄膜形成，细胞数$(0.1\sim0.5)\times10^9/L$，以淋巴细胞为主，蛋白增高，糖和氯化物降低。薄膜和脑脊液沉淀涂片可找到结核杆菌，培养和动物接种也可获得阳性。

3. 流行性乙型脑炎　有严格季节性，多在7～8月。脑实质损害严重，昏迷、惊厥多见，皮肤无瘀点。脑脊液较清，细胞数多在$0.5\times10^9/L$以下，以淋巴细胞为主，糖和氯化物正常。特异性IgM、补体结合试验有助诊断。

4. 虚性脑膜炎　在患败血症、伤寒、大叶性肺炎等严重毒血症时，可出现脑膜刺激征，脑脊液压力稍增高，余均正常。

【预后】

本病轻型和普通型经及时而适当的药物治疗预后良好。1岁以下及60岁以上者预后较差，不及时治疗的病死率约为5%。暴发型病人死亡率高，如能及早诊断和治疗，病死率可减至10%左右。

【治疗】

（一）普通型流行性脑脊髓膜炎的治疗

1. 病因治疗

(1)磺胺药：我国流行的A群菌株在农村大多对磺胺药仍敏感，故仍可作为首选。目前常用磺胺甲嘧唑，易穿透血脑屏障，在脑膜有炎症时，可达血浓度的80%～90%。首次剂量在成人为2g，以后每次1g，每天2次；小儿每次30mg/kg，每天2次。复方磺胺甲嘧唑作用较单独用磺胺甲嘧唑为强，两者均可静脉滴入。治疗48h后症状无减轻、体温下降，应改用其他抗菌药物。

(2)青霉素及氯霉素：青霉素用量成人每天800万～1 200万u；儿童每天20万～40万u/kg，治疗至少持续7d或至热退后4～5d。近年也有耐青霉素菌株出现。如患者对青霉素过敏，则可改用氯霉素，它易透过血脑屏障，脑脊液浓度为血浓度的30%～50%。剂量：儿童每天50mg/kg，成人每天2～4g，分4次口服或静脉滴注。应密切注意氯霉素对骨髓的抑制作用。

(3)其他抗生素：氨苄西林亦可应用，剂量每天 200mg/kg，分次静脉滴注。第 3 代头孢菌素，如头孢噻肟、头孢曲松对脑膜炎球菌病有效，对上述药无效或暴发型病例，可用于治疗。

2. 对症治疗　高热时可用物理降温或小剂量安乃近肌内注射，颅内压增高时可用脱水剂，惊厥时肌内注射苯巴比妥（鲁米那）、地西泮（安定）等，但镇静剂量不宜过大，以免影响病情观察。

（二）暴发型流行性脑脊髓膜炎的治疗

1. 败血症休克型　除积极应用以青霉素为主的抗生素外，应迅速纠正休克（参见“感染性休克”节）。

对皮肤瘀点不断增多且融合成瘀斑，无论有无休克均可应用肝素，每次剂量 1mg/kg，静脉推注。同时测定血小板计数，若血小板继续下降或瘀点继续增加，4～6h 可重复用。疗程不宜过长，多数用 1～2 次即可见效。使用肝素后瘀点仍增加，可输新鲜血液或血浆以补充被消耗的凝血因子，同时给予维生素 K。

2. 脑膜脑炎型　除用抗生素外，治疗中应以减轻脑水肿，防止脑疝和呼吸衰竭为重点。脱水剂常选用 20%甘露醇，小儿剂量可每次用 0.25/kg 静脉推注，成人常用每次 1g/kg。小剂量甘露醇 0.25/kg 同样可起到脱水作用，可减少因大量甘露醇推注而加重心功能不全，并可减轻因药物引起的局部血管的刺激。甘露醇可与 50%葡萄糖液每次 40～60ml 交替使用，必要时可加用呋塞米（速尿）每次 1～2mg/kg 肌内注射或静脉注射。脱水剂使用至呼吸、血压恢复正常，瞳孔等大及其他颅内高压症状好转为止。但要注意钾盐和其他电解质的补充。

对有呼吸衰竭的病人，可予山梗菜碱、尼可刹米等呼吸中枢兴奋剂。大剂量山莨菪碱（每次 1mg/kg）静脉注射能改善微循环、减轻脑水肿。激素对减轻脑水肿有一定疗效，必要时可用地塞米松每次 2～3mg/kg，每天一次，疗程不超过 3d。呼吸停止时应立即行气管插管或切开给氧，进行间歇正压呼吸。

【预防】

1. 早期发现病人，就地隔离治疗。

2. 流行期间做好卫生宣传，室内保持通风，勿带儿童去公共场所。集体机构有流行时，应加强搜索病人，接触者需医学观察 7d。

3. 药物预防：国内仍采用磺胺甲噁唑，儿童每天 50～60mg/kg，成人每天 2g，连服 3d。目前国外采用下列之一：利福平，成人每天 600mg，儿童每 12h 5mg/kg，共用 2d 或肌内注射头孢曲松 250mg。利福平可根除带菌达 95%～98%。

4. 菌苗预防：国内应用 A 群多糖菌苗，皮下注射 1 次，剂量 0.5ml，保护率为 94.9%。国外广泛应用 A 群和 C 群多糖菌苗，现已有四联多糖菌苗供应（含 A、C、Y 和 W-135 群多糖）。B 群多糖菌苗的抗体反应较差，正在积极研究中。

（赵国昌）

## 第九节　化脓性脑膜炎

化脓性脑膜炎（purulent meningitis）是由细菌引起的脑膜炎，小儿多见。其临床特点为

发热、头痛、呕吐、烦躁不安、嗜睡、惊厥.甚至昏迷。脑膜刺激征阳性,脑脊液呈化脓性改变。随着早期诊断及抗生素的合理使用,病死率已明显下降,但部分病例仍有耳聋、癫痫、智能落后、肢体瘫痪等神经系统后遗症。由脑膜炎球菌引起者详见流行性脑脊髓膜炎节。

【病原学】

(一) 常见病原

多数化脓性细菌如肺炎球菌、脑膜炎球菌、流感杆菌、葡萄球菌、肠道革兰阴性杆菌(大肠杆菌、绿脓杆菌、沙门菌属等)及厌氧菌等均可引起化脓性脑膜炎,以肺炎球菌、脑膜炎球菌及流感杆菌为常见的主要病原菌。

肺炎球菌为革兰染色阳性有荚膜的双球菌。已知有 84 种血清型,其中 18 种血清型可引起伴菌血症的肺炎球菌肺炎,6 种荚膜型(1、2、4、7、8、14)分别可单独引起严重感染。儿童以 1、6、14 和 19 型为主。

肺炎球菌呈矛头状,常成双排列,钝端相对,矛端相背,有时呈短链状排列。该菌营养要求高,在含有血液或血清培养基中生长良好。最适温度为 37℃;pH 为 7.6～8.0。在酸性环境中易死亡、自凝或自溶。该菌不产生外毒素,其致病物质主要有以下 3 种:①荚膜,是起侵袭作用的主要致病因素;②溶血毒素,能溶解人的红细胞,可引起皮肤坏死和致死作用;③紫斑产生因子,极少数肺炎球菌自溶后可释放紫斑因子,引起紫斑及出血斑点。

流感杆菌系革兰阴性短小杆菌,菌体有荚膜,表面有纤毛,从而增强了对粘膜的粘附力。该菌进入呼吸道粘膜上皮,并可入血流繁殖,侵入中枢神经系统。β型流感杆菌是国外成人及小儿化脓性脑膜炎的主要病原菌之一,在国内化脓性脑膜炎中分离率不高。

(二) 病原菌与年龄的关系

新生儿化脓性脑膜炎以革兰阴性杆菌(大肠杆菌)、金黄色葡萄球菌为多见,此外尚有 B 群溶血性链球菌、肺炎球菌、李斯特菌等。婴幼儿以肺炎球菌、脑膜炎球菌、流感杆菌多见。儿童以脑膜炎球菌、金黄色葡萄球菌和肺炎球菌为主。成人化脓性脑膜炎主要病原菌为肺炎球菌。老年人化脓性脑膜炎的病原分布中肺炎球菌占 54%、脑膜炎球菌 16%、革兰阴性杆菌 8%、李斯特菌 7%、金黄色葡萄球菌 6%、链球菌 4%、流感杆菌 2%、不明 2%。

(三) 医院内获得感染的化脓性脑膜炎

主要为耐药程度高的革兰阴性杆菌如肺炎杆菌、沙雷菌、肠杆菌、绿脓杆菌,以及耐药性葡萄球菌及厌氧菌等。

【发病机制与病理】

1. 细菌入侵途径　病原菌可通过下列途径到达中枢神经系统。

(1)经血流途径:①经呼吸道如上呼吸道炎、支气管炎、肺炎等;②经损伤的皮肤、粘膜或脐部创口等。细菌可从上述局部炎症处进入血流并通过血脑屏障入侵脑膜,此为最常见的入侵途径。

(2)邻近组织感染灶:如中耳炎、乳突炎、鼻窦炎等。病原菌可自病灶直接侵入脑膜;或脑脓肿溃破至脑膜。

(3)先天畸形:如脑脊膜膨出,枕部或腰部皮肤窦道与蛛网膜下腔相通等先天畸形,使皮肤的细菌易侵入脑膜。

(4)颅脑外伤及手术:可将细菌直接带入脑膜。

2. 机体免疫状态　病原体进入机体后是否入侵中枢神经系统,取决于机体的免疫状态

及细菌的毒力两方面因素。在机体防御功能正常，细菌毒力弱的情况下，存在于一些部位的细菌仅处于寄居或带菌状态而并不致病；当人体免疫力明显下降或细菌毒力强时，细菌可自不同途径入侵脑膜而致病。

小儿免疫能力较弱，血脑屏障功能较差，尤其是新生儿及婴幼儿，因此，该年龄组患病率较高。此外，先天和后天的免疫缺陷可成为诱发化脓性脑膜炎的因素。长期使用肾上腺皮质激素或免疫抑制剂，导致免疫功能低下，使一些平时不致病的低毒力致病菌，也可成为脑膜炎的主要病原。

最近研究证实，引起化脓性脑膜炎的脑膜炎症反应也可由脑脊液中细菌的某些成分如革兰阳性菌的细胞壁和革兰阴性菌的脂多糖所诱发。这些物质刺激脑血管内皮细胞、巨噬细胞、星形细胞和小胶质细胞，产生细胞因子如TNF、IL-1β。TNF和IL-1β在诱发炎症反应中起协同作用，可活化脑血管内皮细胞上的白细胞粘附受体，使白细胞粘附于血管壁，释放蛋白溶解酶，破坏内皮细胞间的连接，导致血脑屏障渗透性增高，使白细胞和血浆大量进入脑脊液中。另外，这些细胞因子可激活花生四烯酸代谢中的酶，产生花生四烯酸代谢产物如前列腺素，并可产生血小板活化因子(PAF)，从而使血脑屏障渗透性进一步增加及脑内血栓形成。上述炎症介质及白细胞相互作用的结果，引起蛛网膜下腔的炎症反应，最终导致脑水肿、颅内压增高以及脑内细胞功能和代谢紊乱等一系列病理生理改变。

病变主要在中枢神经系统。细菌入侵脑膜后引起软脑膜及蛛网膜化脓性炎症，蛛网膜下腔充满大量炎性渗出物，使整个脑组织表面及底部都覆盖一层脓性液体。肺炎球菌感染时，稠厚的脓性纤维素性渗出物主要覆盖于大脑表面，尤以前叶为甚。脑膜表面的血管极度充血，常见血管炎病变，包括血管或血窦的血栓形成，血管壁坏死、破裂与出血。感染累及脑室内膜形成脑室膜炎。大脑表面和脑室附近的脑实质常有炎性改变，表现为充血、水肿、脑细胞变性坏死、炎性细胞浸润等，形成脑膜脑炎。炎症累及脑神经，或因颅内压增高使脑神经受压、坏死，则可引起相应的脑神经损害，表现如失明、耳聋、面瘫等。如脓液粘稠或治疗不彻底则可发生粘连，阻塞脑室孔，或大脑表面蛛网膜颗粒因炎症后发生粘连并萎缩致脑脊液循环受阻及吸收障碍而形成脑积水。

【临床表现】

各种细菌所致的化脓性脑膜炎，临床表现大致相仿，可归纳为感染、颅压增高和脑膜刺激征三方面。临床表现很大程度取决于年龄，年长儿及成人可出现典型表现。

典型化脓性脑膜炎起病急，有高热、畏寒、头痛、呕吐、食欲不振、精神萎靡。随病情进展可出现嗜睡、谵妄、惊厥和昏迷。严重者起病24h内即出现惊厥和昏迷，体征有颈强直，克氏、布氏征阳性等脑膜刺激征。如不及时治疗，病情进展出现频繁抽搐、中枢性呼吸衰竭等。脑水肿严重者有明显颅压升高现象如频繁喷射性呕吐，心率减慢，血压升高等，甚至出现脑疝，表现为双侧瞳孔大小不等，对光反应迟钝，呼吸节律不规则，呼吸衰竭。呕吐频繁者可因进食少，常伴有脱水、酸中毒和脑性低钠血症。

新生儿化脓性脑膜炎的表现：起病隐匿，常缺乏典型的症状和体征。由于前囟及骨缝未闭，使颅内压增高及脑膜刺激征不明显。常表现为哭声低微或尖叫、拒食、吐奶、反应差、黄疸、紫绀、呼吸不规则、体温不升等，出现前囟饱满及紧张已属晚期。脑膜刺激征少，极易漏诊。常伴有败血症，易发生脑室膜炎。依赖腰椎穿刺检查脑脊液才能确诊。

婴幼儿化脓性脑膜炎的表现：起病缓急不一，常先有发热、呼吸系统或消化道症状，如咳

嗽、呕吐、腹泻等，继之嗜睡、烦躁、易激惹、感觉过敏、双目凝视或摇头等，常因抽搐就诊。体征有面色青灰、前囟饱满及紧张，克氏、布氏征阳性等。

老年人化脓性脑膜炎表现：症状不典型。部分老年人因体质明显衰退、免疫功能减弱等原因，以致化脓性脑膜炎过程中始终不出现典型表现，而出现似"老态龙钟"的征象如嗜睡、意识糊涂、记忆力减退、定向困难、思维和判断迟缓。可无发热、头痛、呕吐和脑膜刺激征表现，常误认为衰老性精神异常、脑动脉硬化性脑组织缺氧或脑溢血等。

4 种常见病原菌引起的化脓性脑膜炎的临床特点：

1. 肺炎球菌脑膜炎　发病率仅次于流行性脑脊髓膜炎，多见于 1 岁以下的婴儿(占 80%)和老年人，冬、春季较多，常继发于肺炎、中耳炎、乳突炎、鼻窦炎、败血症或颅脑外伤。其炎症渗出物多分布于大脑顶部表面，故早期颈项强直不明显。因渗出物中含纤维蛋白较多，常沉积于蛛网膜下腔及大脑表面，形成较厚而广泛的纤维脓性膜，导致粘连和包裹性脓肿。硬脑膜下积液或积脓、脑脓肿、脑积水等并发症较其他化脓性脑膜炎多见。患者一般病情较重。脑脊液涂片及培养阳性率较高。

2. 流感杆菌脑膜炎　主要由 B 型流感杆菌引起，多见于 3 个月～3 岁小儿，秋季较多。多数起病急，突然高热、呕吐、惊厥；部分起病前先有明显的呼吸道感染，经数日或 2 周后才出现脑膜炎表现。偶见皮疹，常并发硬脑膜下积液，亦可出现会厌炎、关节炎、蜂窝织炎及肺炎。易发生轻度贫血。脑脊液涂片常见极短小的革兰阴性杆菌。

3. 葡萄球菌脑膜炎　主要由金黄色葡萄球菌引起，各年龄组均可患病，但以新生儿及年长儿多见。多发生于夏季。常先有化脓性感染病灶如新生儿脐炎、脓疱疮、蜂窝织炎、败血症等。通过血行播散引起脑膜炎，常为金黄色葡萄球菌脓毒败血症的迁徙病灶之一。病程中可见荨麻疹、猩红热样皮疹和小脓疱。脑脊液呈脓样、混浊、易凝固，涂片见成堆革兰阳性球菌。血及脑脊液培养可获阳性结果。

4. 大肠杆菌脑膜炎　多见于 3 个月内婴儿，特别是新生儿及早产儿。此菌主要来自母亲产道、婴儿肠道及脐部等。此外，脊柱裂、尿布皮炎、中耳炎亦可为侵入门户。年长儿患病时应仔细检查背部中线皮肤有无交通性窦道。脑脊液除化脓性改变外，常有臭味。预后差，病死率高。

【并发症及后遗症】

(一) 硬膜下积液

为常见并发症之一，多见于肺炎球菌和流感杆菌脑膜炎，其发生率在婴幼儿约 50%。主要为 1 岁以内前囟未闭的婴儿，其发生机制为①脑膜血管通透性增加，白蛋白易透过而形成积液；②化脓性脑膜炎过程中因硬脑膜及脑血管浅表静脉尤其是桥静脉的炎症栓塞和血管壁损伤的影响，可导致渗出、出血，使局部渗透压增高，因此周围水分进入硬膜下腔，形成硬膜下积液。

硬膜下积液的表现：①化脓性脑膜炎经有效抗生素治疗 4～6d 后，脑脊液已好转，但发热仍持续不退，或退后又复升；同时出现颅内压增高症状如频繁呕吐、惊厥、易激惹、持续昏睡、前囟膨隆、头围增大、颈项强直及局灶性体征、肢体抽搐或瘫痪；②颅骨透照试验阳性；③硬膜下穿刺液体为黄色，>2ml，蛋白定量较同时腰椎穿刺所得脑脊液中蛋白量高，常高于 400mg/L；④头颅 B 型超声波和 CT 扫描可确诊。

(二) 脑室管膜炎

是新生儿及婴幼儿较常见的并发症。由于未能及早诊断和治疗，脓性炎症渗出物逆流而上发生脑室管膜炎，亦可由败血症引起。表现为频繁呕吐、发热持续不退、反复抽搐、呼吸衰竭；或脑脊液检查已好转而发热不退、颅内压增高。头颅B型超声波见脑室明显扩大、脑室管膜粗糙。CT扫描显示脑室扩大及室管膜形成一圈密度增强影像。有时脑室内可见网状囊样脓液纤维化影像。确诊依赖于侧脑室穿刺。诊断标准：①脑室液培养细菌与腰椎穿刺报告相同；②脑室液细胞数$\geqslant 50\times 10^6/L$，以中性粒细胞为主；③糖定量$<1.68mmol/L$，蛋白含量$>400mg/L$。

（三）脑性低血钠症

化脓性脑膜炎时可因下视丘受累致抗利尿激素异常分泌，又因呕吐、进食少而致低钠血症和水中毒，出现尿少、轻度浮肿、频繁呕吐、反复惊厥和昏迷。这些症状与脑膜炎症状相似，故应及时检查血电解质加以鉴别。

（四）脑神经受损

由于脑实质损害及粘连可使脑神经受累，出现失明、耳聋、面瘫等。

后遗症有智力落后、肢体瘫痪、癫痫、耳聋、失明、脑积水等。

**【实验室检查】**

（一）血象

白细胞总数增多，可达$(20\sim 40)\times 10^9/L$，分类以中性粒细胞为主，可达0.80～0.90。严重者白细胞总数可减少。

（二）脑脊液检查

压力增加，外观混浊或脓样。白细胞数明显增加，达$1\,000\times 10^6/L$以上，高者达数万，以中性粒细胞为主。蛋白明显增加，糖及氯化物早期可正常，晚期降低。脑脊液涂片及培养可找到病原菌。对初次腰椎穿刺脑脊液正常的可疑者，应再次复查。

（三）细菌学检查

1.涂片检查　脑脊液沉淀涂片用革兰染色常可找到病原菌。

2.细菌培养　取咽拭、血及脑脊液培养可获得病原菌。血培养阳性率为40%～50%。对脑脊液常规阴性者，有时培养也可获致病菌。

（四）特殊检查

1.脑脊液病原菌的抗原检测　常用方法有对流免疫电泳、乳胶凝集法、血凝抑制试验、RIA、荧光抗体测定及ELISA等，能较快检出脑脊液中抗原。

2.鲎溶解物试验　可间接证实革兰阴性菌感染。

3.脑脊液酶学检测　脑脊液中含有多种酶，可以鉴别化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎，磷酸己糖异构酶（PHI）和乳酸脱氢酶（LDH）在化脓性脑膜炎时升高，PHI较LDH敏感。

（五）辅助检查

1.B型超声波　对疑有硬膜下积液、脑室炎、脑脓肿、脑积水者，经前囟进行探测可确诊。

2.CT扫描　一般不做，遇下列情况可考虑：经过治疗后，脑脊液好转而仍有持续发热、意识障碍或智力退变者；持续前囟凸起、头围增大及颅压增高；反复局灶性惊厥、有定位体征或脑电图呈局灶性改变；疑有脑脓肿时用以诊断颅内有无局限性积脓、硬膜下积液、脑脓肿和进行性脑室扩大等。

【诊断与鉴别诊断】

早期诊断是治疗成功与否的关键,可减少后遗症,提高治愈率。典型病例根据临床症状、体征及脑脊液检查可确诊。早期诊断必须熟知各年龄组小儿的临床特点,对下列患儿应及时检查脑脊液以明确诊断:①发热、嗜睡、凝视、尖叫、惊厥;②急性感染患儿伴前囟隆起或紧张,或新生儿抬颈时哭闹;③婴儿拒食、吐奶、面色青灰,或明显感染症状伴嗜睡、烦躁、易激惹等。对经过不规则抗生素治疗后的化脓性脑膜炎,脑脊液检查结果不典型、涂片和培养均阴性者,应结合病史及临床表现等综合考虑作出诊断。

化脓性脑膜炎应与下列疾病相鉴别:

1. 病毒性脑膜炎　不彻底或部分治疗的化脓性脑膜炎,脑脊液改变与病毒性脑膜炎难以区别。但病毒性脑膜炎感染中毒症状不明显,脑脊液中以淋巴细胞为主,蛋白含量正常或轻度升高,糖和氯化物正常,细菌涂片及培养均阴性。

2. 流行性脑脊髓膜炎　起病较急,多数病人皮肤出现瘀点或瘀斑。鉴别主要依靠流行病学史、瘀点涂片、血及脑脊液培养、脑脊液涂片等细菌学检查以助确诊。

3. 结核性脑膜炎　除婴儿外,起病缓慢,常有结核接触史,结核菌素试验阳性,并有其他部位结核灶及相应症状。脑脊液外观呈毛玻璃状混浊,细胞数在 $500\times10^6$/L 以内,分类以淋巴细胞为主。蛋白明显增高,糖和氯化物均降低。脑脊液静置 24h 后可见薄膜形成,并可用薄膜涂片、培养或动物接种找抗酸杆菌。

【预后】

早期诊断,彻底治疗,大多数能痊愈。影响预后的因素有:①年龄;②致病菌种类;③诊断及治疗早晚。新生儿及婴幼儿的革兰阴性杆菌或金黄色葡萄球菌脑膜炎,诊断时已昏迷或近昏迷者预后差,病死率为 30%～50%。

【治疗】

化脓性脑膜炎的治疗主要是抗菌、对症及支持疗法。治疗原则是:①尽早选择有效抗生素,选择易通过血脑屏障而对机体毒性较低的抗菌药物。②抗菌药物的剂量要高于一般常用量,宜静脉分次给药,以保证脑脊液中达到有效杀菌浓度。③疗程要足,停药指征为临床症状消失,体温正常后 3～5d,脑脊液常规、生化及培养均正常。革兰阴性肠杆菌脑膜炎疗程需达 4 周或更长。④尽量避免鞘内给药。

（一）抗生素治疗

1. 肺炎球菌脑膜炎　选用大剂量青霉素每天 20 万～60 万 u/kg,分 4～6 次静脉滴入,疗效不佳或对青霉素过敏者加用氯霉素每天 50～100mg/kg。亦可用第 3 代头孢菌素(头孢噻肟、头孢曲松),总疗程 4 周。

2. 流感杆菌脑膜炎　选用氨苄西林每天 150～250mg/kg,与氯霉素联用,对青霉素过敏者可单用氯霉素或第 2、3 代头孢菌素如头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松等。

3. 金黄色葡萄球菌脑膜炎　首选耐青霉素酶的苯唑西林、氯唑西林,剂量每天 200 mg/kg分次静脉滴注,并可与庆大霉素联用。对青霉素过敏者可用头孢唑啉。

4. 大肠杆菌脑膜炎　此菌常对多种抗生素耐药,故需两种抗生素联合应用。可选哌拉西林或氨苄西林加庆大霉素或阿米卡星。虽氨基糖苷类抗生素不易透过血脑屏障,但一般不需采用鞘内注射。此外第 3 代头孢菌素如头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶等在脑膜炎症时脑脊液中可达有效浓度,疗程 4 周或更长。

5.病原菌未明者　应根据年龄、病情推断可能的病原，迅速进行经验性抗生素治疗。新生儿及3个月婴幼儿以大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及肺炎球菌多见，可选用氨苄西林加氯霉素或换用第3代头孢菌素。3个月以上小儿以肺炎球菌、流感杆菌多见，选用青霉素、氨苄西林或氯霉素。疑及金黄色葡萄球菌感染时选用苯唑西林或第1代头孢菌素。

耐药菌株感染抗生素的选择：耐药性肺炎球菌选用第3代头孢菌素，高度耐药者可选用万古霉素；耐药性流感杆菌选用第3代头孢菌素；耐药性金黄色葡萄球菌选用万古霉素或利福平。革兰阴性杆菌对第3代头孢菌素无效者可改用氟喹诺酮类如培氟沙星、环丙沙星等。

（二）对症处理

高热时用物理或药物降温；惊厥者可给地西泮（安定）每次0.2～0.3mg/kg（最大剂量不超过10mg）缓慢静脉注射，或用苯巴比妥钠负荷剂量10～20mg/kg，12h后给维持量每天4～5mg/kg，肌内注射。此外，有休克或颅内压增高时，应积极采用抗休克及降颅压处理。详见感染性休克章。

（三）支持疗法

保证足够的热量与液体量，宜静脉补液，并精确记录24h出入水量，细致检查有无异常的抗利尿激素分泌，如有液体潴留，必须限制液体量每天30～40ml/kg。当血钠达140 mmol/L时，液体量可逐渐增加到每天60～70ml/kg。对年幼、体弱或营养不良者，可补充血浆或少量鲜血。

（四）肾上腺皮质激素

目前认为激素作为抗炎物质在化脓性脑膜炎时可减少细胞因子释放，减轻脑水肿，降低颅内压和血脑屏障的作用。一般轻型病例不用，重症病人在有效抗生素应用的同时给药，可取得较好效果。常用地塞米松每天0.5～1mg/kg，分2次静脉滴注，疗程1～3d。

（五）并发症治疗

1.硬膜下积液　在下列情况下可穿刺放液：①液体量多，有颅压增高症状；②怀疑积液是惊厥发作的原因；③有神经系统局灶性体征。积液多时可缓慢放液20ml，每天或隔天一次。4～5周后仍抽液不尽或有持续感染及颅压增高症状时，考虑外科治疗。若有硬膜下积脓，可行局部冲洗，并注入适量抗生素如苯唑西林50mg，氨苄西林50～100mg，或庆大霉素0.1～0.3mg等。

2.脑室炎治疗　可作侧脑室控制性引流，减轻脑室压力，并注入适量抗生素如青霉素钠每次5 000～10 000 u，氨苄西林每次25～50mg，庆大霉素每次5～10mg（儿童半量），阿米卡星5～10mg，儿童为成人的半量，疗程5～7d。以上药物均需用生理盐水稀释2～3倍后注射。

**表4-5　各种脑膜炎的脑脊液变化**

| 疾　病 | 白细胞（$\times10^6$/L） | 中性粒细胞（%） | 淋巴细胞 | 红细胞 | 糖（mmol/L） | 蛋白（mg/L） | 革兰染色涂片 | 细菌培养 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化脓性脑膜炎（未治） | ↑（>1 000） | ↑（>60） | | 0 | ↓（<2.52） | ↑（>800） | +（80%） | +（>90%） |
| 化脓性脑膜炎（部分治疗） | ↑（>1 000） | ↑（>60） | | 0 | ↓或不定 | ↑或不定 | +（60%） | +（65%） |

（续上表）

| 疾　　病 | 白细胞（$\times 10^6$/L） | 中性粒细胞（%） | 淋巴细胞 | 红细胞 | 糖（mmol/L） | 蛋白（mg/L） | 革兰染色涂片 | 细菌培养 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 病毒性脑膜炎 | ↑（<1 000） | ↑（10%病例） | ↑ | 不定 | 正常 | 正常或轻度↑ | — | — |
| 真菌性脑膜炎 | ↑（<500） | | ↑ | 0 | 正常或轻度↓ | ↑（>600） | — | — |
| 结核性脑膜炎 | ↑（<1 000） | ↑（13%病例） | ↑ | 0 | ↓（<2.52）↑ | ↑（>1 000） | 抗酸杆菌+ | 结核杆菌（85%） |
| 肿瘤性脑膜炎 | 0～500 | 0～95 | | 不定 | ↓或正常 | 通常↑ | — | — |
| 脑脓肿 | ↑（10～500） | | 不定 | 不定 | 正常或↓（占 25%） | ↑（占 75%） | +（<10%） | +（16%） |

（宋学枋）

# 第十节　鼠　　疫

鼠疫（plague）是鼠疫杆菌（*Yersinia pestis*）所致的烈性传染病，系广泛流行于鼠类和其他野生啮齿动物间的一种自然疫源性疾病，临床表现为发热、严重毒血症症状、淋巴结肿大、肺炎及出血倾向等。

本病传染性强，病死率高。历史上曾记载过 3 次鼠疫世界性大流行，流行长者达 50 年，死亡数千万至上亿人口。建国后人间鼠疫已很少，但尚有自然疫源地零星分布，因此对本病尚应予以注意。

【病原学】

鼠疫杆菌属耶尔森菌属，为卵圆形短杆菌，长为 1～1.5μm，宽为 0.5～0.7μm，革兰染色阴性，两端染色较深。一般单独散在，在液体培养基内生长成短链。在肉汤培养基中形成絮状沉淀和菌膜，中层透明，稍加摇动后菌膜呈钟乳石状下沉，此特征有一定鉴别意义。细菌在动物或人体内及早期培养基中具有荚膜，不形成芽胞，无鞭毛，无动力。

鼠疫杆菌共有 18 种抗原，其中 3 种最重要，即①荚膜抗原（F-1 抗原）特异性强，相应抗体有抗感染作用；②V/W 抗原为菌体表面抗原，可抗吞噬和增强细菌毒力；③鼠毒素（T 抗原）具有外毒素性质，可作用于动物周围血管及淋巴管内皮细胞，引起炎症、坏死、出血、致死性休克、严重毒血症以及肝、肾和心肌损害。此外，细菌的扩散因子、毛细血管渗透因子、凝固酶、RNA 酶等均能增强该细菌的致病力。

鼠疫杆菌在外界环境的抵抗力较弱，对日光、高温、干燥及一般消毒剂均甚敏感。日光照射 4～5h 或加热至 100℃1min 即死亡。常用消毒剂如 5%的来苏尔、0.1%升汞、5%～10%氯胺等仅需数分钟即可将痰中细菌杀死，在脓、痰及蚤类中可存活 1 个月左右。

【流行病学】

（一）传染源

鼠疫的主要传染源为野鼠、家鼠及其他野生啮齿动物，其中以黄鼠属、旱獭鼠属、砂土鼠属尤为重要。前两者为冬眠啮齿动物，感染后能越冬至翌春发病，再感染其他啮齿动物而造

成野生啮齿动物间鼠疫的流行。家鼠中的黄胸鼠和褐家鼠起重要传播作用。人患肺鼠疫时，痰中带有大量鼠疫杆菌，成为人鼠疫的重要传染源。

（二）传播途径

人及动物鼠疫的传播媒介为蚤类。人鼠疫流行前先有鼠间鼠疫流行，一般先野鼠传给家鼠。家鼠死亡后，鼠蚤另觅宿主。鼠蚤吮吸病鼠血液后，病菌在蚤前胃大量繁殖，叮咬人时，病原菌随之进入人体。蚤粪中也含有细菌，蚤内病菌也可经创面而进入人体，此类"鼠—蚤—人"传播是人鼠疫(腺型)的主要传播方式。

肺鼠疫患者痰中的大量鼠疫杆菌可借飞沫传播形成人—人间散播，造成人间鼠疫的大流行。直接接触病人的痰、脓液，病兽的皮、血、肉，吸入染菌尘埃及以口嚼蚤、进食未煮熟的野生啮齿动物等也有感染机会。

（三）人群易感性

人对鼠疫无天然免疫力，男女老幼均易感。预防接种可使易感性降低，患病后可获得持久免疫力。

【发病机制与病理】

鼠疫杆菌经皮肤侵入人体后，病原菌大多经淋巴管到达局部淋巴结，引起剧烈的出血坏死性淋巴结炎，成为第1级原发性淋巴结炎。若病变仅局限于淋巴结，即为临床的腺鼠疫。重症者病原菌自此侵入血循环，导致败血症(继发性)。吸入染菌尘埃时可引起肺部病变(肺鼠疫)，但也可仅累及扁桃体及颈淋巴结。各型鼠疫未及时治疗者皆可发展为败血症，伴严重毒血症症状，表现为广泛出血、DIC等。败血型鼠疫可波及肝、脾等各脏器及其他淋巴结。

鼠疫的基本病变是血管和淋巴管内皮细胞损害和急性出血性、坏死性变化。镜检呈现充血、水肿、出血、细胞退行性变和坏死、炎症细胞浸润及细菌团块等。肺鼠疫病变呈支气管性或大叶性，也以充血、水肿、出血为主，偶见细菌栓子所致的坏死性结节。气管和支气管粘膜高度充血，管腔内充满大量含菌的泡沫状血性、浆液性渗出液。全身皮肤、粘膜有出血点，浆膜腔常积有血性渗出液，各器官、组织均可有充血、水肿、出血及坏死。血多呈黑色。

【临床表现】

潜伏期一般较短，平均3～5d。原发型肺鼠疫和败血型鼠疫有时仅1d，甚至不到1d。经预防接种者可延长至9～12d。

鼠疫在临床上可表现为腺型、肺型及由该两型继发的败血症型。近年来轻型鼠疫也不少见。除轻型外，各型均有大致相似的严重毒血症症状和出血现象。前者包括急骤起病、畏寒、寒战、高热、剧烈头痛及全身酸痛，伴烦躁不安、意识模糊、表情惊惶、言语不清，呈虚脱状态；后者表现为皮肤及粘膜有瘀点和瘀斑及大片出血，且有鼻出血、咯血、呕血、便血、血尿等。

（一）腺鼠疫

最为常见，多发生于流行初期，表现为严重的急性淋巴结炎，一般为单侧，多在腹股沟(占70%)，次为腋窝、颈部和颌下。淋巴结肿大于第2～4天达高峰，直径2～7cm。患者常因剧痛而处于强迫体位为腺鼠疫的特征。如不及时治疗，淋巴结很快化脓，最后破溃或逐渐消散，破溃后伤口愈合较慢。未经治疗者多数病人于3～5d内因严重毒血症、休克、继发性败血症或肺炎而死亡。病死率可高达50%～90%，如能度过1周，则恢复机会增多。

（二）肺鼠疫

多见于流行期高峰，分原发性和继发性两种，前者为病原菌从呼吸道侵入而形成，后者

继发于腺鼠疫引起的败血症。肺鼠疫病情极为严重,病死率高达70%～100%,危害亦最大。患者毒血症显著,于24～36h内有剧烈胸痛、咳嗽、咯痰,痰最初稀薄、量少,很快转为大量泡沫样血痰,内含大量鼠疫杆菌。患者呼吸短促,伴迅速加剧的紫绀。肺部检查仅有少量散在湿啰音或胸膜摩擦音,呼吸道症状和肺部体征很不平行。患者意识很快丧失,多因休克、心力衰竭等于2～3d内死亡。死后皮肤常呈黑紫色,故有"黑死病"之称。

（三）败血型鼠疫

分为原发性和继发性。原发性败血型鼠疫病情最为凶险,称"暴发型鼠疫",由患者抵抗力差,病原菌量多,毒力强所致。病骤起,全身中毒症状、中枢神经系统症状和出血现象极为严重。呼吸急促、脉搏细弱、血压下降、皮下及粘膜出血、呕血、咯血、便血等均可出现,如不及时抢救,可于数小时至24h内死亡。继发性败血症鼠疫多由腺鼠疫演变而来,患者先有腺鼠疫的临床表现,以后出现败血型鼠疫症状,但较原发性者略缓和,可发生肺鼠疫、脑膜炎型鼠疫等。

（四）轻型鼠疫和隐性感染

轻型患者有不规则低热,全身症状轻微,入侵部位的淋巴结肿大,伴有轻度压痛。多见于流行初期或末期,发生于已接受预防接种者。

（五）其他少见类型

1.皮肤型　病原菌侵入皮肤后仅出现红斑、疱疹及脓疱,表面为黑色痂皮。

2.肠炎型　病菌自消化道侵入体内,表现为呕吐、腹泻、血性粘液便的急性出血性肠炎,并伴全身毒血症症状。

3.眼型　细菌自眼部侵入引起急性化脓性结膜炎。

4.扁桃体型　病原菌从口腔侵入而致的扁桃体炎。

【实验室检查】

（一）常规检查

白细胞总数大多增高,可达$(20～30)\times10^9/L$或更高,中性粒细胞显著增多。有轻至中度贫血,血小板可减少,并可致DIC。尿中可出现蛋白及红细胞。肠炎型患者呈血性粘液便。

（二）细菌学检查

取血、痰、淋巴结穿刺液、粪便或脑脊液等作涂片染色、培养或动物接种检出鼠疫杆菌。将分离到的纯菌进行鼠疫杆菌噬菌体裂解试验,阳性者可作为确诊依据。荧光抗体试验为快速诊断方法。

（三）血清学检查

血清免疫学检查有反向间接血凝试验、ELISA及RIA等。

【诊断与鉴别诊断】

诊断依据:发病前曾在人间鼠疫流行区有旅居史或在鼠疫自然疫源地区猎捕旱獭等,结合临床各型的特殊表现,一般不难作出诊断。确诊则有赖于采取血、痰、脓液等进行涂片染色、培养或动物接种检出鼠疫杆菌。轻型者需与急性淋巴结炎、恙虫病、钩端螺旋体病、兔热病等区别,均有赖于细菌学检查。

【预后】

在无特效药物治疗腺鼠疫时病死率为20%～70%,应用抗菌药物后病死率已降至5%左右。肺鼠疫、败血型鼠疫、脑膜型等鼠疫未经治疗者病死率几乎为100%,及时予以抗菌药

物治疗则可使病死率降低。

【治疗】

（一）隔离病人

病人应严格隔离于特殊的隔离医院或病区，应做到无鼠、无蚤和定期消毒。病人经灭蚤、沐浴和更衣后住入，其分泌物与排泄物应及时彻底消毒处理。工作人员应穿“五紧”防护服，戴帽子、口罩、手术手套、穿长统靴以及戴防护眼镜，并应先接种鼠疫菌苗。

（二）一般治疗和对症疗法

病人应绝对卧床，予以高热量、高维生素流质和半流质饮食，急性期应补充液体，维持水和电解质平衡。高热患者可给退热药物或物理降温，烦躁不安者用镇静剂，淋巴结疼痛剧烈者可适当服用止痛剂。出现休克、心力衰竭、DIC 者作相应处理，毒血症严重者可短期应用肾上腺皮质激素。

（三）抗菌药物治疗

应及早应用，高度疑为鼠疫者，即可开始抗菌药物治疗，剂量宜大，多采用联合用药及注射给药。

氨基糖苷类抗生素的疗效最佳。对肺鼠疫或败血型鼠疫须用较大剂量，如庆大霉素为每次 80mg，每 6h 1 次作静脉滴注，热退后减量，疗程为 7～10d。链霉素首剂为 1g，继以每 6h 0.5g，肌内注射，热退后减量，疗程同上。链霉素应用于轻型腺鼠疫，每天 2g，分 2～4 次肌内注射。氨基糖苷类与四环素（或多西环素）或氯霉素合用时，剂量可酌减。

四环素静脉滴注剂量每天 2g，分 4 次给予，亦可用多西环素每天 400mg，分 2 次给予。氯霉素每天剂量 3～4g，分 4 次给予。热退后减量，疗程同前。并发脑膜炎患者宜采用氯霉素与氨基糖苷类合用。

磺胺药宜用于轻症腺鼠疫，常用药为磺胺嘧啶，首剂为 2g，以后每 4h 1g 与等量碳酸氢钠同服，病情好转后减量。复方磺胺甲噁唑也可采用，每天 4 次，每次 2 片，热退后减为每天 2 次。

（四）局部治疗

腺鼠疫肿大淋巴结如无软化现象可不作局部处理。已软化而不能吸收者可切开引流，后者宜在应用足量抗菌药物 24h 以上方可进行。皮肤型可用 0.5%～1%链霉素等抗菌药物软膏或溶液外敷。眼型可用四环素或氯霉素眼药水或眼药膏。

【预防】

在流行地区从事高危职业者及接触鼠疫杆菌的实验室工作人员应考虑使用甲醛灭活的全菌菌苗，初次免疫接种 3 剂，即刻、4 周后、6 个月后各 1 次，其后每 6 个月～1 年可重复接种一次。93%的接种者可产生对 F-1 抗原的抗体。短期进入疫区的旅游者可服用四环素或复方磺胺甲噁唑预防。拟诊为肺鼠疫者应进行呼吸道隔离，而腺鼠疫只需认真洗手预防。与肺鼠疫患者接触者，可服用四环素 250mg，每天 4 次。有呼吸道症状或发热者，应接受医学观察。

森林啮齿动物的鼠疫可传播至城市鼠类，应广泛开展灭鼠、灭蚤。目前，尚无消灭野生动物鼠疫的措施。

（潘孝彰）

## 第十一节 布鲁菌病

布鲁菌病(brucellosis)也称波状热,是布氏杆菌(*brucella*)引起的急性或慢性传染病,属自然疫源性疾病。临床上主要表现为病情轻重不一的发热、多汗、关节痛等。

【病原学】

国际上将布氏杆菌分为6个生物种,19个生物型,即羊种菌(3个生物型)、牛种菌(9个生物型)、猪种菌(4个生物型)、森林鼠种菌、绵羊副睾种菌和犬种菌(后三者各是生物型)。我国以羊种菌占绝对优势,其次为牛种菌,猪种菌仅存在于少数地区。

布氏杆菌为一不活动、微小的多形球状杆菌,革兰染色阴性,无芽胞形成。该菌对光、热、常用化学消毒剂等均很敏感;日光照射10~20min,湿热60℃10~20min,3%漂白粉澄清液等数分钟即可将其杀灭。布氏杆菌在外界环境的生活力较强,在干燥土壤、皮毛和乳类制品中可生存数周至数月,在水中可生存5d~4个月。

布氏杆菌仅产生内毒素,对实验动物具一定毒性。

【流行病学】

本病遍布全球,国内多见于内蒙古、西北、东北等牧区,主要为羊型,牛型则散见于各大城市中。

(一)传染源

羊在国内为主要的传染源,其次为牛和猪。家畜得病后,导致流产或死胎,其阴道分泌物具传染性,其皮毛、脏器、胎盘、羊水、胎畜、乳汁、尿液也常染菌。病畜乳汁中带菌率较高,排菌可达数月至数年之久。

(二)传播途径

在国内牧民接羔为主要传播途径,兽医为病畜接生也极易感染。此外,剥皮、剪毛、挤乳、切病畜肉、屠宰病畜、儿童玩羊等均可受染,病菌通过接触皮肤破损处进入人体。实验室工作人员常可由皮肤和粘膜感染细菌。进食染菌的生乳、乳制品和未煮沸病畜肉类时,病菌可自消化道进入体内。此外,病菌也可通过呼吸道粘膜、眼结膜和性器官粘膜而发生感染。

(三)人群易感性

人群对布氏杆菌普遍易感,青壮年男性由于职业关系,其发病率高于女性。国内以牧区牧民的感染率为最高,多发生于春末夏初或夏、秋之间,与羊的产羔季节有关。患病后仅有一定的免疫力,再感染者并不太少见。

【发病机制与病理】

布氏杆菌自皮肤或粘膜进入人体后,即为吞噬细胞所吞噬,并循淋巴液到达局部淋巴结。病菌或在局部被消灭,或在淋巴结中生长繁殖而形成感染灶。当病菌增殖达到相当数量后,即冲破淋巴结屏障而侵入血循环,此时可出现菌血症、毒血症等一系列急性中毒症状。

病菌进入血循环后易在肝、脾、骨髓、淋巴结等网状内皮系统中形成新的感染灶,后者中病菌又可多次进入血循环而导致复发,发热呈波状型(故本病又称波状热)。

布氏杆菌主要寄生于巨噬细胞内,其发病机制以迟发型变态反应为主。由于本病的发生、发展与细菌、内毒素和变态反应均有关系,且全身各系统均有被累及的可能,故临床症状复杂而多变。抗菌药物及抗体均不易进入细胞内,所以本病较难根治。

网状内皮系统在急性期呈弥漫增生，在慢性期则可出现由上皮样细胞、巨细胞、浆细胞、淋巴细胞等所组成的肉芽肿，肝、脾、淋巴细胞及骨髓中均可有类似病变。在羊型和猪型布鲁菌病中，特别是在后者中常有化脓性肉芽肿形成。

血管的增生破坏性病变也为变态反应所致，主要累及肝、脾、肾等的小血管及毛细血管，导致血管内膜炎、血栓性脉管炎、脏器的浆液性炎症与微小坏死等。

骨、关节和神经系统的变态反应性炎症主要表现为关节炎、关节强直、脊椎炎、骨髓炎、神经炎、神经根炎等。肺可有出血，另可有卡他性肺炎、心内膜炎、心肌炎等，较少偶见弥漫性肾炎和肾盂肾炎。此外，尚有睾丸炎、附睾炎、子宫内膜炎等。

【临床表现】

本病临床表现变化多端，轻重不一。少数病例的临床表现可以很轻，仅表现为局部脓肿，或很复杂而表现为几个脏器和系统同时受累。羊型和猪型布鲁菌病大多较重，牛型的症状较轻，部分病例可以不发热。

国内以羊型最为多见，未经治疗者的自然病程为 3～6 个月(平均 4 个月)，但短者可仅 1 个月而长者可达数年以上。

本病的病程一般可分为急性期和慢性期，牛型的急性期常不明显。

潜伏期 7～60d，一般为 2～3 周，少数患者在感染后数月或 1 年以上发病。实验室中受染者大多于 10～50d 内发病。

(一) 急性期

病多缓起，急骤起病者占 10%～30%。少数患者有一至数日的前驱症状如全身乏力、失眠、低热、食欲减退、上呼吸道炎症等。急性期的主要临床表现为发热、多汗、乏力、关节炎、睾丸炎(占男性病例的 20%～40%)等。

典型发热最具特征性为波状型(5%～20%)，多数患者仅有 2～3 个波，偶尔可多达 10 个以上。其他多见热型为弛张热，还可见不规则型、持续低热等。

多汗是本病的突出症状，较其他热性病为著。

关节疼痛难忍，可累及一个或数个关节，主要为骶髂、髋、膝、肩、腕、肘等大关节，急性期可呈游走性。一般镇痛药无效。部分患者的关节可有红肿，偶有化脓。肌肉疼痛多见于两侧大腿和臀部，后者并可出现痉挛性疼痛。

睾丸炎由睾丸及附睾被累及所致，大多呈单侧性，可大如鹅卵，伴明显压痛。女性患者可发生卵巢炎、输卵管炎或子宫内膜炎，偶可导致流产。

次要症状有头痛(30%～84%)，神经痛，肝、脾肿大(约 50%)，淋巴结肿大等，出现皮疹者较少见。

(二) 慢性期

某些患者尤其是牛型病例可无急性期，常诉有乏力、出汗、头痛、胃纳差、腹泻或便秘、腹痛、背痛、肌和关节酸痛、失眠、抑郁、易激动等症状，易被误诊为神经官能症。另一类患者在急性期后留有较多的症状如背痛、关节痛、坐骨神经痛、明显乏力、夜汗、迁延多日的低热等。固定而顽固的关节痛多见于羊型，化脓性并发症则多见于猪型。

如药物的疗程不足，则复发率可达 10%～14%，高于未接受特效治疗的患者(6%～10%)。经彻底治疗 3 年后再发病称为再感染。

【并发症】

有心内膜炎、心包炎、心肌炎、脑膜脑炎、脑膜炎、脊髓炎、支气管肺炎、胸膜炎、子宫内膜炎等，个别病人可发生失语、瘫痪、听力减退、耳聋、角膜炎、视神经炎、肾炎、肾盂肾炎等。孕妇患病后发生流产者约占 1%。

【实验室检查】

（一）外周血象

白细胞计数正常或稍偏低，淋巴细胞相对或绝对增多。血沉在急性期增速，慢性期亦偏高。贫血不显著，仅见于严重患者或有迁徙性病灶者。

（二）各种培养

需时较长，4 周后仍无生长方可放弃。骨髓培养的阳性率高于血液，慢性期尤然。急性期羊型患者的血培养阳性率可达 60%～80%。牛型布氏杆菌初分离时需 10%的二氧化碳。从尿液、脑膜炎患者的脑脊液、脓液等中也可分离出病菌，可将标本接种豚鼠或小鼠。

（三）各种免疫学试验

1. 血清凝集试验　凝集试验在病程第 2 周呈阳性，效价达 1∶100 以上，高效价保持 1 年，以后显著下降，复发时又上升。急性期患者 80%呈阳性反应，慢性期约 1/3 病例呈阳性。

2. ELISA　该法的阳性率高于凝集试验，且检测 IgM 及 IgG 的敏感性相似。因慢性患者的抗体属 IgG 型，故本法可同时用于急、慢性病人的诊断。

3. 2-巯基乙醇试验　可检测 IgG，用于鉴别自然感染与菌苗免疫。自然感染达 1 个月后，体内凝集素即以 IgG 型为主，该 IgG 对 2-巯基乙醇有耐受性；而菌苗免疫后 3 个月的凝集素均以 IgM 为主，可为 2-巯基乙醇所破坏。

4. 补体结合试验　补体结合抗体亦属 IgG，本试验的阳性率高于凝集试验，特异性亦高，出现时间晚于凝集试验。

5. 其他免疫学试验　有皮内试验、抗人球蛋白试验、反向被动血凝试验、RIA、间接 IFA 等，因操作复杂不适于普遍采用。

【诊断与鉴别诊断】

1. 流行病学资料　非常重要，特别要注意地区、职业以及与羊、猪、牛的接触史，饮用未经消毒的牛、羊奶史。

2. 临床表现　急性期常有发热，多汗，关节痛，睾丸炎，神经痛，肝、脾及淋巴结肿大。慢性期症状类似神经官能症。

3. 实验室检查　一般可做血培养及凝集试验，阴性者可做补体结合试验。对接种过菌苗的病人，可应用加热凝集反应或 2-巯基乙醇试验。

急性期应与下列疾病鉴别：①风湿热：常有心肌炎、环形红斑、舞蹈病。血白细胞常增高，血沉明显增快，抗链球菌溶血素“O”常阳性，对水杨酸制剂效应好。②伤寒、副伤寒：稽留热、玫瑰疹，初期出汗不显著，无关节痛和神经痛。伤寒杆菌凝集试验和伤寒杆菌培养可呈阳性。③结核病：肺部和其他部位有结核病灶，关节痛和神经痛不显著。④慢性期应与其他原因所致的骨关节病（如类风湿关节炎）和神经官能症进行鉴别。

【预后】

一般预后良好，大多数患者于 3～6 个月内康复，仅 10%～15%病例的病程超过 6 个月。未经抗菌药物治疗的病死率为 2%～3%，慢性患者可遗有关节病变、肌腱挛缩等使肢体活动受限。

【治疗】

（一）急性期

以控制感染为主。

1.一般治疗　卧床休息，多饮水，适当采用镇静剂和解热镇痛药。

2.病原治疗　为提高疗效防止耐药性产生，多采用抗菌药物联合疗法。多西环素与链霉素合用对本病急性期及复发均有相当疗效，前者每天0.2g，分2次口服；后者每天1g，分1～2次肌内注射。每一疗程前者为6周，后者为2～4周。一般采用2～3个疗程，疗程间相隔5～7d。氯霉素也可应用，但由于其对骨髓的毒性，故仅适用于难治病例或骨骼布氏杆菌感染。复方磺胺甲嗯唑对本病具良效，每天4片，分2次服用，疗程宜长，为6～8周。链霉素也可同用。利福平对本病也有效，每天600～900mg与多西环素200mg合用。

（二）慢性期

宜联合采用抗菌药物与特异性脱敏疗法。

1.病原治疗　急性发作和病情活动时采用抗菌药物，方法同急性期。

2.菌苗、水解素或溶菌素疗法　治疗均从小剂量开始，视反应情况剂量逐日递加，活动性肺结核，风湿病，肝、肾功能不全者禁用。

3.物理治疗　热疗、透热、放射、水浴等。

【预防】

预防接种和病畜管理是控制本病的主要措施，切断传播途径虽也重要，但常难完全做到。

（一）管理传染源

1.隔离病畜　发现病畜时应隔离于专设牧场中。外地输入牲畜须经血清学和细菌学检查，证实确无本病后方可合群放牧。

2.隔离病人　急性期应隔离至症状消失，血、尿培养阴性。病人排泄物及污染物应予消毒，接种者不检疫。

3.流产胎羔的处理　流产胎羔加生石灰后深埋。

（二）切断传播途径

加强畜产品的卫生监督，生乳应经巴氏法消毒出售。屠宰牧畜时应将健畜、病畜分开。病畜皮毛应以环氧乙烷等消毒或存放4个月后方可出售或使用。加强水、粪、畜的管理，保护水源免受污染，病畜污染场所要严格消毒。

（三）保护易感人群

1.预防接种　凡有可能感染本病的人员均应进行接种。目前多采用M-104冻活菌苗皮上划痕接种法，免疫期1年，每年加强接种1次。

2.个人防护　凡从事畜牧业、屠宰工作以及有关皮、毛、乳、肉加工者均应穿工作服、戴口罩、帽子、手套等，工作完后要洗净双手，清洗用具、防护用具、污染地面等均应严格消毒。

（潘孝彰）

## 第十二节　炭　　疽

炭疽（anthrax）为炭疽杆菌（*bacillus anthracis*）引起的一种人畜共患的急性传染病。临

床上主要表现为皮肤坏死、溃疡和特异的黑痂，偶可表现为肺部、肠道的急性感染，有时可伴发败血症。

【病原学】

炭疽杆菌为需氧或兼性厌氧的革兰阳性杆菌。其生活力强，在一般培养基上生长良好。本菌于75℃ 1min即可被杀灭，在常用浓度的消毒剂中也迅速死亡。在体外不适宜的环境下形成芽胞，抵抗力甚强，在自然条件下或腌渍肉中能长期存活。

炭疽杆菌的荚膜能抗吞噬作用，有利于细菌在体内扩散与繁殖。有毒菌株产生的毒素由3种成分构成：①保护性抗原；②水肿毒素（EF）；③致死因子（LF）。

【流行病学】

本病散发于世界各地，以牧区较为多见。炭疽可成为重要职业病之一。

（一）传染源

牛、马、羊、骆驼等食草动物最易感染得病，是人类炭疽的主要传染源。病人的分泌物和排泄物也有传染性，但人与人之间的传播极少见。

（二）传播途径

接触感染是本病的主要传播途径，皮肤接触病畜及其皮毛最易受感染。吸入含有大量炭疽杆菌芽胞的尘埃可形成肺炭疽。食入未煮熟的病畜肉类、病畜奶或污染炭疽杆菌的食物可引起肠炭疽。自病畜口、鼻溢出的分泌物和排泄物污染牧场后，在数年内都具有传染性。

（三）人群易感性

人群普遍易感，男性青壮年因职业关系与病畜及其皮毛和排泄物、带病菌芽胞尘埃的接触机会较多，故发病率较高。病后可获得一定的免疫力。

【发病机制与病理】

炭疽杆菌从损伤的皮肤、胃肠道及呼吸道粘膜进入人体后，借其抗原物质及荚膜的保护，在局部大量繁殖产生毒素，导致组织及脏器发生出血、坏死和严重水肿，形成原发性皮肤炭疽、肠炭疽及肺炭疽等。当机体抵抗力降低及侵入人体内的芽胞数量较多时，细菌可沿淋巴管及血循环扩散，形成败血症。

炭疽杆菌的毒素可直接损伤微血管的内皮细胞，使血管通透性增加，有效循环血量不足，微循环灌注量明显减少，形成感染性休克。毒素损伤血管内皮细胞时，释放组织凝血活酶，而引起DIC。

组织和脏器的出血性浸润、坏死及水肿为本病的特异性病理变化。皮肤炭疽呈痈样病灶，中央有黑痂，周围有凝固性坏死区。皮下蜂窝组织呈严重浆液性出血性炎症和间质水肿。末梢神经的敏感性因毒素作用而降低，故局部疼痛不显著。肺炭疽表现为出血性小叶性肺炎、出血性支气管炎和纵隔淋巴结炎，纵隔呈高度胶冻样水肿，常伴出血性胸膜炎及心包炎。肠炭疽的主要病变在回肠与盲肠，呈出血性浸润和痈样病灶，周围肠壁高度水肿，伴出血性肠系膜淋巴结炎。在炭疽性脑膜炎时，硬脑膜和软脑膜均极度充血、水肿，蛛网膜下腔广泛出血，并有大量病原菌和炎性组织细胞浸润。发生败血症时，全身脏器、组织均有广泛出血性浸润、水肿和坏死。

【临床表现】

潜伏期一般为1～3d，最长者可达12d，肺炭疽可短至12h，肠炭疽12～18h。

（一）皮肤炭疽

最为多见，占95%以上。多发生于面、颈、手、脚等暴露部位。初期为丘疹或斑疹，第2病日始皮疹顶部出现水疱，周围组织有非凹陷性水肿，第3～4病日疱疹中心区呈现出血性坏死，稍下陷，周围有成群小水疱，水肿区继续扩大。第5～7病日水疱坏死区溃破成为浅溃疡，其血性分泌物结成黑色似炭块的干痂，痂下为肉芽组织。溃疡或黑痂为1～5cm，肿胀区可达5～20cm。局部疼痛与压痛不显著，仅轻度发痒，不化脓，皆为其特点。水肿逐渐消退后，黑痂于1～2周内脱落，留下肉芽组织创面，再过1～2周即修复愈合成瘢痕。发病1～2d后出现发热、头痛、全身不适、局部淋巴结肿大及脾肿大等。

少数病例无水疱、黑痂形成，而表现为大片水肿，为恶性水肿型。多见于眼睑、颈、手与大腿等组织疏松处，局部肿胀，略透明而坚韧，迅速扩展形成大片坏死，全身毒血症明显，病情危重。

（二）肺炭疽

大多为原发性，急骤起病，但病初先有2～4d的感冒样症状，且可稍微缓解后再突然发病。临床表现为寒战、高热、气急、咳嗽、伴血样痰、紫绀、呼吸窘迫等，肺部体征少，仅可闻及散在的细湿啰音或有胸腔积液征。病情危重，常并发败血症及感染性休克。偶亦可继发脑膜炎。如不及时诊断及抢救，则在急性症状出现后24～48h因呼吸、循环衰竭而死亡。

（三）肠炭疽

可呈急性胃肠炎型或急腹症型。急性胃肠炎型患者有突起恶心、呕吐、腹痛、水样腹泻等症状，同食者可同时或相继出现食物中毒症状。大部分患者于数日内恢复。急腹症型患者病情危重，全身毒血症状明显，呕吐频繁，为血性内容物，并有血性或血水样腹泻，伴腹胀、腹痛等。腹部压痛明显或呈腹膜炎体征。常因并发败血症和感染性休克而于起病后2～4d内死亡。

（四）炭疽性脑膜炎

大多继发于各种炭疽而有败血症者。起病急骤，有严重毒血症症状，表现为剧烈头痛、呕吐、谵妄、昏迷、抽搐，脑膜刺激征明显。脑脊液大多呈血性。脑膜炎病情凶险，发展极为迅速，若不及时治疗，于起病后2～4d内死亡。

（五）败血症型炭疽

多继发于肺炭疽或肠炭疽，也可继发于严重的皮肤炭疽。除原有临床症状加重外，毒血症症状更加严重，常发生感染性休克、DIC、出血等。

【实验室检查】

（一）外周血象

白细胞总数大多增高，中性粒细胞显著增多。

（二）涂片与培养

取水疱内容物、病灶分泌物、痰液、呕吐物、粪便、血液或脑脊液作涂片，染色后可发现有荚膜的竹节状大杆菌。培养可检出炭疽杆菌。

（三）动物接种

将上述标本或获得的纯培养接种于豚鼠，动物多于48h内死亡，取其血液、组织和脏器作涂片和培养，可检出炭疽杆菌。

（四）免疫学试验

一般无助于急性期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

根据典型临床表现，结合患者职业、工作情况，诊断并不困难，确诊有赖于病原检出。

皮肤炭疽需与痈、蜂窝织炎、恙虫病焦痂、兔热病溃疡等鉴别，肺炭疽需与各种肺炎、肺鼠疫等鉴别，肠炭疽与细菌性食物中毒和各种急腹症鉴别，败血症型炭疽和炭疽性脑膜炎需与其他细菌所致的败血症或脑膜炎相区别。由于炭疽性脑膜炎的脑脊液呈血性，故需与蛛网膜下腔出血鉴别。

【预后】

皮肤炭疽的病死率低于2%，恶性水肿型皮肤炭疽病死率较高，而肺炭疽、急腹症型肠炭疽、炭疽性脑膜炎和败血症型炭疽如未能及时诊治者，病死率仍高达90%以上。

【治疗】

（一）一般及对症治疗

患者应卧床休息，予以高营养、高热量和易消化的流质及半流质饮食。有呕吐、腹泻者给予适量静脉补液。肾上腺皮质激素对减轻毒血症和控制恶性水肿有一定作用，可在有效抗菌药物应用的同时予以短程使用。循环衰竭及DIC患者应及时治疗。

（二）病原治疗

青霉素G为首选药物，皮肤炭疽成人患者每天160万～320万u，分2～4次肌内注射，疗程7～10d。用药后24～48h病原菌即自病灶处消失。肺炭疽、肠炭疽、炭疽性脑膜炎或败血症型等重症炭疽，青霉素G的剂量应增大至1 000万～2 000万u，静脉滴注，并可与氨基糖苷类抗生素合用，疗程需2周以上。

对青霉素过敏者可选用氯霉素治疗。

（三）皮肤炭疽的局部处理

皮肤病灶切忌挤压或切开引流。局部可用1∶2 000高锰酸钾液湿敷，并敷以无刺激性的抗生素软膏。

【预防】

（一）控制传染源

隔离患者至伤口愈合，症状消失，分泌物或排泄物培养两次阴性为止。对密切接触者应留验8d。病畜严格隔离，死畜应焚毁或加大量石灰深埋。

（二）切断传播途径

对污染动物皮毛应进行有效消毒，采取个人防护措施。菌苗接种有预防效果。

（石尧忠）

## 第十三节 厌氧菌感染

厌氧菌（*anaerobic bacteria*）是正常菌群的主要组成部分，现认为其可引起人体任何一个部位的感染。厌氧菌感染（anaerobic infection）已成为临床各科广为关注的课题。

【病原学】

厌氧菌按其对氧的耐受程度，可分为“兼性厌氧菌”（在有氧或缺氧的情况下都可生长），其中包括大多数致病菌如葡萄球菌、大肠杆菌等；“微需氧厌氧菌”（可在低浓度氧的存在下生长）；“专性厌氧菌”（不需要氧的存在而生长繁殖，氧的存在不利于其生长繁殖而且会促使

其迅速死亡)。

引起感染的厌氧菌有多种,常见的革兰阴性杆菌如类杆菌(尤以脆弱类杆菌最为常见)、梭形杆菌等;革兰阳性球菌如消化球菌、消化链球菌等;革兰阴性球菌如韦荣球菌等;革兰阳性产芽胞杆菌如梭状芽胞杆菌等(以艰难杆菌和产气荚膜杆菌为多见);革兰阳性不产芽胞杆菌如放线菌、丙酸杆菌、双歧杆菌等,此外还有螺旋体。

在人体腔道口的粘膜上均有正常的菌群,其中以厌氧菌为主,每克牙垢或粪便中含有厌氧菌量为 $10^{11} \sim 10^{12}$。

【发病机制】

某些全身性诱因对厌氧菌感染并无特异性,这些都是一般感染的诱因。可使机体全身或局部防御功能减退的疾患和治疗,如糖尿病、肝硬化、肾上腺皮质激素治疗。细胞毒药物治疗、放射治疗、氨基糖苷类抗生素治疗、白细胞减少症、低丙种球蛋白血症、脾切除术、结缔组织疾病、器官移植术、侵袭性血管内检测装置、免疫缺陷综合征(包括艾滋病)等均可成为诱因。

导致局部组织氧化还原电势降低的因素及其他诱发因素极为重要,对厌氧菌感染的发生上有特异性,如组织缺氧、组织破坏、合并需氧菌感染、异物存在、灼伤、外周血管供血不足。此外,恶性肿瘤及血液系统恶性病变、胃肠道和女性盆腔手术、胃肠道创伤、人和动物被咬伤、拔牙等。

细菌的毒力因子也在发病上起一定作用,厌氧菌可借助其侵袭力和毒素致病,此与其他细菌相似。侵袭力与某些细菌表面成分(如荚膜和脂多糖)和酶(如透明质酸酶、胶原酶、肝素酶和蛋白酶)有关。

厌氧菌所产生的一些酶(如过氧化氢酶、过氧化物酶和超氧化物歧化酶)可提高厌氧菌在不利的空气条件下生存的能力。厌氧菌对不同的粘膜表面的粘附力也是一种毒力因子,这种毒力因子在厌氧菌感染的发病机制中起着重要作用,目前尚在深入研究中。

某些厌氧菌可产生可溶性外毒素,如产气荚膜杆菌能产生 α 毒素,有拟卵磷脂酶C的作用,可使红细胞膜溃破易引起溶血、黄疸、发热、血红蛋白尿和肾功能衰竭等。

【临床表现】

(一)中枢神经系统感染

1.脑脓肿 厌氧菌检出率50%~90%,单纯厌氧菌生长占1/2~2/3。

2.硬脑膜下或硬膜外脓肿 检出率10%。

3.脑膜炎 少见,多发生于新生儿。

(二)头颈部

1.慢性鼻旁窦炎 检出率56%,单纯厌氧菌生长约为1/10。

2.慢性中耳炎 检出率33%。

3.颈间隙感染 检出率100%,单纯厌氧菌生长者3/4。

4.颈、头部手术后创口感染,检出率约95%。

(三)牙齿、口腔和面部感染

1.牙源性口面感染 检出率90%~95%,单纯厌氧菌生长者占2/5。

2.咬伤 检出率约50%,单纯厌氧菌生长者少见。近年来牙周炎、齿槽脓肿的厌氧菌分离率高。

（四）呼吸系统感染

肺部厌氧菌感染多见，属吸入性或血源性。唾液中需氧菌和厌氧菌的浓度分别为 $10^7$/ml和 $10^8$/ml。吸入口咽分泌物、支气管腔内有阻塞性病变等均易招致厌氧菌感染。血源性败血症自远处感染灶、脓毒性血栓脱落或播散而来。如盆腔或腹腔内感染灶，易有迁徙性播散。肺部感染的病原体可多达 2～9 种，呈混合感染。主要的临床类型有：

1. 吸入性肺炎　检出率 60%～100%，单纯厌氧菌生长者占 1/2～1/3，常见于中枢神经系统疾病或有意识障碍的患者。

2. 肺脓肿　检出率 85%～95%，单纯厌氧菌生长者占 1/2～3/4，常为多细菌感染，且大多有吸入史。

3. 坏死性肺炎　为一预后严重的广泛肺部感染，可在单一肺段或肺叶中呈多发性小脓腔。

4. 脓胸　于手术后或贯通伤后发生或由肺部感染直接蔓延而形成或支气管胸膜瘘后而发生，检出率为 60%～76%，单纯厌氧菌生长者 1/2～1/3。

（五）腹腔内感染

常继发于阑尾炎或憩室炎穿孔、恶性病变、肠梗死、肠道手术后，检出率为 85%～90%，单纯厌氧菌生长者占 1/3～1/10，多呈混合感染，可多达 4～5 种细菌，以氨基糖苷类抗生素作"术前结肠准备"易有厌氧菌感染发生。肝硬化腹水患者的自发性腹膜炎（即原发性腹膜炎）病原可为厌氧菌。腹腔内感染的临床特征是：①厌氧菌检出率高；②大多呈混合感染（多种细菌感染）。腹腔内感染的类型有：①肝脓肿：常见的致病菌为类杆菌、厌氧链球菌，检出率为 50%，单纯厌氧菌生长者 1/3。②胆囊炎：可由厌氧球菌和类杆菌以及梭状芽胞杆菌引致，检出率约为 40%，常为混合感染。③肠道术后创口感染：检出率为 45%，多为混合感染。④坏死性肠炎：摄入被产气荚膜杆菌污染的食物，可引起小肠、结肠坏死性炎症，轻者吐泻，重者便血甚至肠穿孔、休克。⑤阑尾炎及腹膜炎：多由类杆菌所致，检出率高。

（六）女性生殖道感染

阴道菌量多，为厌氧菌繁殖场所，子宫颈则是入侵的门户，多呈混合感染。产褥期、羊膜早破、分娩时间过长、流产等为感染的诱发因素。常见厌氧菌感染的类型有：盆腔脓肿、外阴道脓肿、阴道穹窿脓肿、子宫内膜炎和子宫积脓、盆腔炎、输卵管炎、卵巢脓肿以及全子宫切除术后感染。

常见的产科性厌氧菌感染类型有：分娩前羊膜腔炎和分娩后子宫内膜炎、脓毒性流产、剖宫产后伤口感染、产褥热。

（七）泌尿道感染

极少见，多伴肾畸形、结石、肿瘤。

（八）骨和关节感染

大多继发于脓毒血症或糖尿病性下肢坏疽和原发关节病变。

（九）皮肤和软组织感染

其特点为有腐败性分泌物、产气和广泛组织坏死。其临床类型有：蜂窝织炎、骶尾突感染、糖尿病性足部溃疡、软组织脓肿、皮肤脓肿、褥疮伴菌血症、坏死性筋膜炎、肌炎、气性坏疽、协同性坏疽。

（十）败血症和心内膜炎

败血症的病原中，厌氧菌占10%～20%。新生儿败血症的发病率明显升高。动脉硬化症、酒精中毒、肝硬化、糖尿病、恶性肿瘤、褥疮和肾病终末期感染均易招致全身性厌氧菌感染。入侵途径以胃肠道及女性生殖道为主，次为褥疮或坏疽。致病菌以类杆菌、球菌多见。由胃肠道入侵者血培养多次阳性且常为多细菌感染，而由女性生殖道入侵者血培养多次阳性少见，但多种细菌感染则常见。

临床表现与兼性厌氧菌败血症相似，常有发热、白细胞增多以及休克(30%)、DIC(10%～20%)，黄疸发生率为10%～40%，易并发迁徙性化脓性病灶(10%～28%)和脓毒性栓塞性静脉炎(5%～12%)，病情可较轻以至暴发型。

厌氧菌心内膜炎约占心内膜炎中的3.8%，入侵途径主要为口咽，胃肠道较少见。多见于无原发心脏病患者，即侵袭正常瓣膜，少数并发心肌脓肿或引致瓣膜破裂、穿孔而发生心力衰竭。

（十一）艰难杆菌引致假膜性肠炎(PMC)

本病大多与抗生素治疗有关，例如克林霉素、林可霉素、氨苄西林等。几乎所有抗生素都可引致PMC，但未用抗生素的患者也可以发生PMC。

临床表现可轻(称抗生素相关腹泻)至重症(称抗生素相关PMC)，由水泻至粘血便，或有膜状物排出。暴发型可表现为重度毒血症、脱水、电解质紊乱、中毒性休克，甚至死亡。

（十二）婴儿肉毒中毒

系婴儿猝死综合征原因之一。

【实验室检查】

厌氧菌的分离与鉴定：采集标本时应尽量避免正常菌群的污染。唾液、咽拭子、咳出的痰液、鼻插管的吸取物、阴道分泌物、粪便和尿液等不宜做厌氧培养，适宜进行厌氧培养的标本为血液和体液，耻骨上膀胱穿刺获取的尿液，经气管穿刺或直接肺穿刺的标本等。局部的脓肿应先消毒，再以针头穿刺后采集。女性生殖系统感染时采集标本，需在消毒阴道和宫颈下进行，轻轻扩张宫颈管，以针筒、拭子或无菌塑料管伸入颈管或宫腔内吸取分泌物，也可作直肠陷窝穿刺或手术时采集标本。

采样后应立即接种或避免接触空气情况下运送(如针头顶入无菌塞或插入厌氧小瓶)，然后于平板划线接种入硫乙醇酸钠培养基，血液培养则应采用血培养瓶。脓液接种同时应做涂片、染色、镜检。

常用的厌氧培养基有硫乙醇酸钠、庖肉(碎肉)培养基、牛心牛脑浸出液、改良布氏培养基。

厌氧的环境包括厌氧袋、厌氧罐(抽气—换气系统)、手套箱。厌氧培养生长的菌落应反复传代，进行需氧和厌氧环境生长试验的考核，并作生化试验或厌氧菌酸性代谢物(挥发和不挥发脂肪酸检测)的气相色谱分析。此外，应做药敏试验，可采用纸片法、微量稀释法或点种法进行检测。另有报道检测患者血液的相应抗体。

【诊断】

如有下述临床线索应考虑厌氧菌感染的诊断：①脏而臭的分泌物，有特殊的腐败臭；②近粘膜面的感染(如结肠、阴道和上呼吸道)；③坏疽或有坏死组织或假膜形成；④病变组织中或分泌物中有气体形成；⑤需氧培养反复阴性；⑥恶性病变、缺血、外伤等组织坏死、腐败有关的感染；⑦长期应用氨基糖苷类抗生素无效的感染；⑧伴有脓毒性血栓性静脉炎或迁徙

性脓肿的感染；⑨伴有黄疸的败血症；⑩渗出物呈血性且为暗黑色，在紫外光下显示红色荧光；⑪上呼吸道分泌物吸入引起的肺炎。

【治疗】

治疗原则为建立不利于厌氧菌生长繁殖的环境（包括外科治疗）和抗菌药物治疗。对少数产外毒素的厌氧菌感染如破伤风、肉毒中毒，宜同时应用抗毒素。对严重感染患者应加强支持疗法，酌情输血浆或全血，积极治疗原发疾病。

（一）破坏厌氧环境

包括局部病灶的切开引流，坏死组织的清除，明显肿胀伴气体形成病变组织的减压，以及并存的恶性肿瘤、异物、梗阻、血栓的去除等。为控制感染扩散和减轻毒血症，必要时施行截肢、子宫切除等手术。浅表厌氧菌感染局部可用过氧化氢溶液冲洗。高压氧治疗适用于气性坏疽病例。

（二）抗菌治疗

抗菌药物的选用应根据细菌培养及药敏试验测定结果。但由于厌氧菌培养和药敏试验需一定条件和时间，可根据感染部位推测最可能的致病菌，选择抗菌作用强、毒性低，具有一定药动学特点的药物。一般横膈上、下的厌氧菌感染的致病菌有较大差别：膈以上包括中枢神经系统、头颈部、胸膜肺的致病菌对青霉素类大多敏感；膈以下的厌氧菌感染如腹腔内和女性生殖道，脆弱类杆菌为常见致病菌，抗菌药物的选择需特殊考虑。此外，厌氧菌感染常表现为混合感染（包括厌氧菌和需氧菌、兼性菌），因此抗菌治疗常用多种药物联合。药物具体应用可参照表 4-6。

**表 4-6　抗厌氧菌药物及其作用**

| 药物和抗菌活性 | 说　明 |
|---|---|
| 几乎总是有抗厌氧菌活性 | |
| 甲硝唑 | 对大多数菌属均有抗菌作用，体外试验对丙酸杆菌及放线菌活性较差 |
| 氯霉素 | 几乎对所有临床分离到的厌氧菌均有良好的抗菌活性 |
| 亚胺配能 | 对大多数产β内酰胺酶类杆菌有抗菌作用，但已发现少数脆弱类杆菌能产生抑制亚胺配能的新型β-内酰胺酶 |
| β内酰胺类＋β内酰胺酶抑制剂 | 仅亚胺配能与头孢西丁能拮抗脆弱类杆菌产生的β内酰胺酶的水解作用，加入β内酰胺酶抑制剂可明显提高抗菌活性 |
| 通常有抗厌氧菌活性 | |
| 克林霉素 | 10%～20%脆弱类杆菌耐药 |
| 头孢西丁 | 同上 |
| 抗假单胞菌属青霉素 | 对脆弱类杆菌的β内酰胺酶相对有拮抗作用，应用时必须大剂量 |
| 呈现不同的抗菌活性 | |
| 青霉素 G | 对产酶厌氧菌无效，对所有脆弱类杆菌耐药，一些梭状芽胞杆菌无效 |
| 头孢菌素类（特别是头孢替坦、头孢西丁、拉氧头孢） | 对大多数厌氧菌的疗效较青霉素 G 差 |
| 四环素 | 对许多厌氧菌及绝大多数脆弱类杆菌无活性，米诺霉素、多西环素可能效果好一些 |
| 万古霉素 | 对革兰阳性厌氧菌有效，对革兰阴性菌无效 |
| 红霉素 | 对大多数梭杆菌及多数脆弱类杆菌无效 |

（续上表）

| 药物和抗菌活性 | 说　明 |
| --- | --- |
| 抗厌氧菌活性较差的 | |
| 氨基糖苷类 | |
| 喹诺酮类 | |
| 单环β内酰胺类 | |

（翁心华）

## 第十四节　败　血　症

败血症(septicemia)是指致病菌或条件致病菌侵入血液循环而引起的急性全身性感染。病原菌及其所产生的毒素等代谢产物可引起炎症介质的激活和释放，临床上主要表现为寒战，高热，皮疹，关节痛，肝、脾肿大和神志改变等，严重者可出现感染性休克、DIC和多器官功能衰竭，即使给予适当的治疗，病死率仍较高。败血症伴有多发性脓肿时称为脓毒血症(pyemia)；如细菌仅短暂侵入血循环而无明显毒血症，则称为菌血症(bacteremia)。在国外文献中，败血症常与菌血症相混用。

【病原学】

（一）致病菌的变迁

败血症致病菌的变迁与抗生素的临床应用有密切关系。抗生素问世以前，败血症的致病菌以肺炎链球菌及其他链球菌为主，其次为葡萄球菌，革兰阴性菌仅占少数。抗生素应用以后50年来，败血症的病原菌组成发生了显著变化，肺炎链球菌、溶血性链球菌败血症由于对青霉素G高度敏感，现已少见。而革兰阴性菌败血症所占的比例却逐年增加，在70年代及80年代初期，革兰阴性菌败血症已占主导地位。但从80年代后期以来，随着第3代头孢菌素和喹诺酮类抗菌药物的广泛应用，革兰阳性球菌败血症所占比例一直呈上升趋势，耐药的葡萄球菌和肠球菌已成为医院内感染败血症最常见的病原菌。此外，真菌败血症及复数菌败血症有增加趋势。

（二）败血症常见的病原菌

1. 革兰阳性球菌　主要为葡萄球菌、β溶血性链球菌、肺炎球菌、肠球菌及其他链球菌。葡萄球菌(金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌)是医院内败血症最常见的病原菌，肺炎球菌败血症主要见于老年人和婴幼儿。近年来，肠球菌败血症有增多趋势，病死率较高。

2. 革兰阴性细菌　常见的细菌有大肠杆菌、肺炎杆菌、假单胞菌、变形杆菌及不动杆菌等。但近年来沙雷菌、不动杆菌及产碱杆菌等耐药菌在增多。

3. 厌氧菌　占败血症病原构成的5%～10%，以脆弱类杆菌及消化链球菌为多见。

4. 真菌　占败血症病原构成的0.7%～1%，以白色念珠菌为多见。其他尚有曲菌、隐球菌等。

5. 其他　一些致病力较弱的条件致病菌，如单核细胞增多性李斯特菌、枯草杆菌、凝团肠杆菌、腐生葡萄球菌等所致的败血症并不少见。免疫缺陷者(如艾滋病病人等)偶可发生分枝杆菌败血症。

败血症的病原菌种类与以下因素有关：①原发病灶和入侵途径：静脉导管的留置是发生

葡萄球菌败血症的最常见原因，其次为皮肤软组织感染。革兰阴性杆菌败血症常有胃肠道、胆道、泌尿道及腹腔感染史。脆弱类杆菌等厌氧菌败血症多来自腹腔、盆腔感染。真菌败血症的原发灶以肺部感染为多见。②发病场所：医院内败血症的病原菌依次为葡萄球菌属、大肠杆菌、肺炎杆菌、其他肠杆菌科细菌、绿脓杆菌、肠球菌属、不动杆菌属等；而医院外败血症则依次为肺炎球菌、大肠杆菌、葡萄球菌属、沙门菌属、流感杆菌、肠球菌属等。③性别与年龄：成人中由肠杆菌科细菌、肠球菌属和厌氧菌等所致的败血症较小儿为多；而在儿童中肺炎球菌、溶血性链球菌、沙门菌败血症较成人为常见，女性发生的大肠杆菌败血症明显较男性为多。④免疫功能状态：各种原因引起的免疫缺陷患者易发生耐药程度较高的革兰阴性杆菌、葡萄球菌属和真菌败血症。⑤长期应用广谱抗菌药物，可发生真菌败血症。

【发病机制和病理】

（一）发病因素

病原菌从各种不同途径侵入血循环后是否引起败血症取决于人体的免疫防御功能和侵入细菌的致病力。

1. 细菌的致病力

金黄色葡萄球菌可产生多种酶和毒素，如血浆凝固酶、α溶血素、杀白细胞素、肠毒素（A～F，以A型多见）、剥脱性毒素、红疹毒素等，引起一系列症状和体征。革兰阴性杆菌所产生的内毒素能刺激多种炎症介质和细胞因子释放，启动凝血系统，激活补体，引起血管内皮的损伤，导致微循环障碍而发生休克、DIC等。绿脓杆菌能分泌内、外毒素及蛋白分解酶，可引起组织坏死及严重的脏器损伤。肺炎球菌及肺炎杆菌等具有荚膜，可拮抗吞噬及体液中杀菌物质的作用。

2. 人体的免疫防御反应

（1）皮肤及粘膜的防御作用：完整的皮肤和粘膜是防止细菌入侵的天然屏障。当皮肤有炎症（如疖、痈，尤其在被挤压后）、创伤（如烧伤）或尿路、胆道、胃肠道粘膜有破损时，细菌易侵入血循环引起败血症。

（2）全身性免疫性反应：健康者在病原菌入侵后，一般仅表现为短暂的菌血症，细菌可被人体的免疫防御系统迅速消灭，并不引起明显的症状。各种原因引起人体免疫防御功能低下时，易诱发败血症。如①分泌型IgA减少或缺陷，可使细菌易于侵入呼吸道或胃肠道粘膜而发生感染。低丙种球蛋白血症者易发生肺炎球菌、流感杆菌、金黄色葡萄球菌等感染。②各种原因引起的中性粒细胞缺乏或减少，吞噬细胞功能障碍，易发生革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌及真菌感染，多见于急性白血病、骨髓移植后、恶性肿瘤患者接受化疗后以及再生障碍性贫血等患者。③多发性骨髓瘤及慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金病、艾滋病和器官移植者、脾切除及镰形细胞病患者因细胞免疫、体液免疫及补体功能受损，易诱发严重感染。④各种慢性疾病，如肝硬化、结缔组织病、糖尿病、尿毒症、慢性肺部疾病等可同时有特异性及非特异性免疫功能缺陷，而易招致细菌感染。肝硬化患者因尚有侧支循环形成，肠道入侵的细菌可直接进入体循环而引起败血症。

（3）医源性因素：抗肿瘤药、抗代谢药、肾上腺皮质激素的使用及放射治疗等均可削弱人体细胞免疫和体液免疫功能。广谱抗菌药物应用使体内菌群失调，引起严重的两重感染。各种创伤性诊断和治疗手段如插管检查、内镜检查、长期留置静脉导管、透析疗法和各种高难度手术等都可导致细菌进入血循环。由于接受这些检查及治疗的病人病情多数较重，而医院

内感染的细菌又常为耐药菌,因此,医源性败血症是当前医疗实践中颇为严重的问题。

(二)病理

病原菌及其毒素等可致组织和脏器细胞变性、坏死。心、肝、肾等脏器的实质细胞有混浊肿胀、灶性坏死和脂肪变性。毛细血管损伤造成皮肤及粘膜瘀点、皮疹。金黄色葡萄球菌败血症可形成肺、肝等迁徙性脓肿及骨髓炎、心内膜炎等。严重败血症可发展为休克、DIC、多脏器功能衰竭。网状内皮细胞增生活跃,肝、脾均可肿大。

【临床表现】

(一)主要临床表现

1. 毒血症症状　起病急骤,多数病人有原发感染病灶。患者常有畏寒、寒战和高热,以弛张热及间歇热为多见,少数呈稽留热。双峰热可见于革兰阴性菌败血症。部分病人体温不升高甚至降低,多见于年老体弱、慢性疾病及免疫力低下者,这些病人常预后不良。发热同时伴有全身不适、头痛、关节酸痛、脉率加速、气急、出汗等,部分病人有恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状,重者可出现中毒性脑病、心肌炎、肝炎、肠麻痹、休克、DIC 等。

2. 过度换气和精神状态改变　过度换气是败血症极其重要的早期体征,甚至可出现在发热、寒战前。过度换气可导致呼吸性碱中毒。

早期精神状态的改变仅表现为恐惧感、定向障碍或性格改变,后期可出现感觉迟钝,甚至昏迷,常无神经系统的定位体征,尤易发生于婴幼儿、老年人及原有中枢神经系统疾患者。

3. 皮疹　部分病人出现皮疹,常无特异性。以瘀点为常见,分布于躯干、四肢、眼结膜、口腔粘膜等处,为数不多。绿脓杆菌败血症可出现坏疽性深脓疱,对诊断有一定价值。

4. 关节症状　多见于革兰阳性球菌和产碱杆菌败血症,表现为大关节红肿、疼痛、活动受限,少数有关节腔积脓、积液。

5. 肝、脾肿大　一般仅为轻度肿大,当发生中毒性肝炎或肝脓肿时,肝脏可明显肿大,伴有压痛,并可出现黄疸。

6. 迁徙性损害　由细菌栓子播散至身体其他部位而致。多见于化脓性球菌(尤其是金黄色葡萄球菌)、厌氧菌及某些革兰阴性杆菌,常见者有皮下脓肿、肺脓肿、关节炎、骨髓炎、心包炎等。金黄色葡萄球菌、肠球菌、产碱杆菌、溶血链球菌等败血症的病程中可继发急性或亚急性心内膜炎。

7. 休克　多见于革兰阴性细菌败血症。革兰阴性细菌败血症的休克发生率为 50%,而革兰阳性细菌败血症为 25%。有些败血症起病时即表现为休克或快速(数小时)发展为休克,出现休克之前,多数先有血压不稳等血流动力学改变。

(二)常见败血症的临床特点

1. 金黄色葡萄球菌败血症　原发病灶常为疖、痈、皲裂等皮肤及伤口感染,从口腔粘膜和呼吸道入侵者多数为免疫功能低下的医院内感染,预后较差。临床上表现为急性起病,寒战、高热,半数以上患者体温在 39～41℃,双峰热少见。部分病人可出现皮疹,常为多形性,以瘀点为多。脓疱疹虽较少见,但有助于诊断。患者关节痛症状较明显,表现为大关节红肿、疼痛,但化脓性关节炎少见。半数患者可出现迁徙性损害,常为多发性肺部浸润(20%),甚至可形成脓肿,其次有肝脓肿、骨髓炎、关节炎、皮下脓肿等。并发心内膜炎者约为 8%,如患者发热不退、有进行性贫血、反复出现皮肤瘀点、有内脏血管栓塞表现、血培养持续阳性等,应考虑急性心内膜炎的诊断。由于可侵犯正常心瓣膜,故病理性杂音不及亚急性者为多。感染

性休克少见。

2. 表皮葡萄球菌败血症　约占败血症总数的 10%～15%，多数为医院内感染，常见于体内异物留置者，如留置静脉导管、人工关节、人工瓣膜、起搏器等，临床表现无特异性。表皮葡萄球菌耐药情况严重，病死率可达 30%以上。

3. 革兰阴性杆菌败血症　病前多有影响机体免疫防御功能的原发病，一般情况较差，多属医院内感染。病原菌多从泌尿生殖道、肠道或胆道入侵，肺炎杆菌及绿脓杆菌也常可从呼吸道入侵。此外绿脓杆菌败血症亦易发生于烧伤后或创伤感染者，创面脓性分泌物多呈绿色及坏死性皮疹为其特征。临床上革兰阴性杆菌败血症时双峰热、相对缓脉、休克较多见，部分病人体温可不升。而迁徙性病灶及皮疹较少见。

4. 肠球菌败血症　近年来发病率明显增高，占医院内感染败血症的 10%左右。泌尿生殖道是常见的入侵途径，也易发生于消化道肿瘤及腹腔感染患者。由于易并发心内膜炎，对多种抗菌药物耐药，病情危重。

5. 厌氧菌败血症　占败血症的 7%～20%。入侵途径以胃肠道及女性生殖道为主，其次为褥疮溃疡和坏疽，主要致病菌为脆弱类杆菌，常与需氧菌混合感染。其临床特点是：①感染灶中常有气体形成；②局部病灶的分泌物呈腐败性臭味；③易引起脓毒性血栓性静脉炎；④常有黄疸及显著的贫血；⑤易导致休克、DIC 等。

6. 真菌性败血症　绝大多数为医院内感染，多见于长期应用广谱抗生素、各种原因引起的免疫功能低下及静脉插管输液者。以白色念珠菌为最多见，多数伴有细菌感染。临床上毒血症症状较轻，病情进展较缓慢。

（三）特殊类型败血症

1. 新生儿败血症　常见病原菌为大肠杆菌、B 群溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌等。多经母亲产道感染，如吸入感染羊水，脐带或皮肤等感染而入侵。临床表现为食欲减退、呕吐、腹胀、精神萎靡、呼吸困难、黄疸、惊厥等，仅部分患儿有发热，20%～30%感染可扩散到中枢神经系统。

2. 烧伤后败血症　常于烧伤后 36h 组织间液由外渗开始回收时细菌随之而入。常见致病菌为金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、变形杆菌和大肠杆菌，且常发生混合感染。临床表现较一般败血症为重，可出现过高热、休克、中毒性心肌炎和中毒性肝炎等。

3. 医院内感染败血症　近年来发病数明显增多，可占败血症总数的 30%～60%，绝大多数病人有严重的基础疾病、免疫功能低下，部分为医源性感染，常见病原菌为葡萄球菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、绿脓杆菌及真菌等。病原菌耐药情况多严重，治疗效果差，病死率可达 40%～60%。

【实验室检查】

（一）血象

白细胞总数增多，一般在$(10～30)\times10^9/L$，中性粒细胞百分比增高，可出现核左移及细胞内中毒性颗粒，嗜酸性粒细胞减少或消失。机体反应差者及少数革兰阴性杆菌败血症患者的白细胞总数可正常或偏低，但中性粒细胞多数仍增高。

（二）病原学检查

以血培养最为重要，宜在抗菌药物应用前及寒战、高热时采血，采血量至少 5～10ml。一般须连续送检 3 次，每次间隔 1h 以上。有条件者宜同时作厌氧菌和真菌培养。已应用抗菌

药物的病例，可于培养基中加入硫酸镁、β-内酰胺酶、对氨苯甲酸等以破坏某些抗菌药物，或用血块培养以提高阳性率。骨髓培养的阳性率较血培养高。对脓液、脑脊液、浆膜穿刺液等均应作涂片检查和细菌培养，如阳性，对败血症的诊断和抗菌药物的选择有一定的参考价值。分离到细菌后应作药敏试验以供选择抗菌药物时参考。必要时需测最低杀菌浓度（MBC）。血清杀菌试验也有重要参考意义。对疑患L型菌败血症者应作高渗盐水（3.5%）培养。近年来应用气相色谱法测定细菌的代谢产物，有利于生长缓慢或血培养阳性率低的细菌（如真菌）所致败血症的快速诊断。

（三）其他检查

鲎溶解物试验可检测革兰阴性杆菌的内毒素，对诊断革兰阴性杆菌败血症有一定帮助。病程中如出现心、肝、肾等脏器损害，或有休克、DIC时，应作相应检查。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

凡急性发热患者，白细胞总数及中性粒细胞明显增高，而无局限于某一系统的急性感染；或有肺部、胆道、肠道、尿路等感染，但严重的毒血症症状不能以局部感染来解释时，均须考虑败血症可能。如有败血症的诱发因素或有明确的入侵途径，则发生败血症的可能性更大。如病程中出现皮疹，肝、脾肿大，迁徙性病灶和休克等，则败血症的临床诊断可基本成立。根据原发疾病、细菌入侵途径及临床特征可推测病原菌的种类，有利于早期选用合适的抗菌药物。阳性的血培养是确诊败血症的重要依据。

（二）鉴别诊断

1. 变应性亚败血症　也称Still病，属变态反应性疾病，以发热、皮疹、关节疼痛和白细胞增多四大表现为特点，临床上极易与败血症混淆。不同点为：①发热虽高，病程虽长（数周或数月），但无明显毒血症症状，且可有缓解期；②皮疹短暂，反复出现；③血象中白细胞总数和中性粒细胞虽增多，但嗜酸性粒细胞一般不减少；④发热时血沉增快，粘蛋白和$\alpha_2$球蛋白及$\gamma$球蛋白增高；⑤血培养阴性，抗菌药物治疗无效；⑥应用肾上腺皮质激素及吲哚美辛（消炎痛）可使体温下降，临床症状缓解。

2. 粟粒性结核　患者可有结核病史或家族史，毒血症症状不如败血症严重。有不规则高热、盗汗、脸颊潮红、消瘦、咳嗽、气急等，肺部摄片可见均匀分布的粟粒状病灶，但早期多阴性（2周内），常需重复摄片始获阳性。

3. 恶性组织细胞病　多见于青壮年，起病急，不规则高热，可呈弛张型、稽留型或间歇型，常有消瘦、全血细胞减少、进行性衰竭等，肝、脾及淋巴结肿大较显著。骨髓涂片及淋巴结活检可找到异常组织细胞。

4. 其他　尚需与系统性红斑狼疮、风湿病、深部淋巴瘤、某些病毒感染、疟疾等相鉴别。

【预后】

近20年来败血症的病死率无明显下降，平均为30%～40%，医院内感染败血症的病死率高于医院外感染者，而健康人败血症的病死率仅为5%或以下。因此，败血症的预后很大程度上取决于宿主因素，即基础疾病、免疫功能状态及有无并发症等。此外，与病原菌的种类和抗菌治疗的早晚亦有关，如真菌败血症和绿脓杆菌败血症的病死率可达60%和80%以上；及时恰当地给予经验抗菌药物治疗，可显著改善预后。

【治疗】

（一）一般治疗及对症治疗

给予适量营养和维生素，保持水、电解质和酸碱平衡，必要时给予输血、血浆、白蛋白等等支持疗法。加强护理，注意口腔卫生，以免发生真菌性口腔炎，防止继发性肠炎和褥疮等。病程中宜密切观察血压及心、肾等功能。

（二）病原治疗

1.抗菌药物应用的原则及方法　败血症一经诊断，在未获得病原学结果之前即应给予抗菌药物经验治疗，以后再根据病原菌的种类和药敏试验结果调整给药方案。最好是选用杀菌剂，一般采用两种药物联合应用，宜静脉给药，剂量要大，疗程宜较长，一般为3周以上，或在体温下降至正常，临床症状消失后继续用药7～10d，如有迁徙性病灶或脓肿，则除穿刺、切开引流外，抗菌药物疗程须适当延长。

2.败血症的经验治疗　由于败血症病情危急，而病原菌常无法在短期内检出，故在败血症的临床诊断初步确定、留取血培养标本后，即应根据病人的基础疾病、原发感染灶、细菌入侵途径和临床特点，估计病原菌的种类，及时给予经验治疗。当病原菌不能被判断时，先选用兼顾革兰阴性杆菌和革兰阳性球菌的抗菌药物联合，一般选用β-内酰胺类抗生素（如哌拉西林或第3代头孢菌素）联合氨基糖苷类抗生素。

3.葡萄球菌败血症　金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌除对青霉素高度耐药外（95%以上），对头孢唑啉的耐药率也有增加（30%～40%），对红霉素、克林霉素、庆大霉素等的耐药率约在60%以上，约半数菌株对苯唑西林耐药。不同地区尚出现比例不等的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）和耐甲氧西林表皮葡萄球菌（MRSE）菌株。如在上海，60%葡萄球菌为耐甲氧西林菌株，它们对多种抗菌药物的耐药率极高（可达85%～100%），但一般对去甲万古霉素敏感，故目前对葡萄球菌败血症的治疗应首选苯唑西林或氯唑西林，也可选用头孢唑林，常可联合应用利福平或磷霉素等。根据药敏试验尚可选用红霉素、林可霉素类、磷霉素、环丙沙星等与氨基糖苷类药物联合。对MRSA或MRSE败血症则可选用去甲万古霉素与磷霉素、氨基糖苷类或利福平的联合。

4.溶血性链球菌败血症　A、B群溶血性链球菌对青霉素均敏感，但B群的敏感性较A群略差。因此，治疗A群溶血性链球菌败血症时可单用青霉素或第1代头孢菌素、红霉素与林可霉素等，而治疗后者宜加用氨基糖苷类抗生素。

5.肺炎球菌败血症　治疗同溶血性链球菌败血症。

6.肠球菌败血症　宜联合用药，首选青霉素或氨苄西林与氨基糖苷类的联合，也可选用去甲万古霉素单用或联合氨基糖苷类。

7.革兰阴性杆菌败血症　宜选用哌拉西林等广谱半合成青霉素或第2、3代头孢菌素与氨基糖苷类的联合。肺炎杆菌等对广谱半合成青霉素类敏感性常较差，可选用第2或3代头孢菌素联合氨基糖苷类。绿脓杆菌等假单胞菌败血症的治疗宜选用头孢他啶或头孢哌酮联合应用氨基糖苷类。由于不同菌株对药物敏感性差异很大，因此根据药敏结果用药甚为重要。

8.厌氧菌败血症　可选用甲硝唑、氯霉素、克林霉素或头孢西丁等，亚胺培南（或泰宁）也可选用。因混合感染较为多见，需同时对需氧菌进行有效的抗菌治疗。

9.真菌性败血症　常用药物有两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、氟胞嘧啶等，仍以两性霉素B为首选，常与氟胞嘧啶联合使用。对两性霉素B不能耐受时，可选用氟康唑联合氟胞嘧

啶,后者一般不单独使用。

各种抗菌药物用于败血症的每日剂量见表 4-7。

(三) 局部感染病灶及原发病的治疗

化脓性病灶应尽早给予切开引流。如果败血症的发生与机体免疫功能低下有关,则须积极治疗引起免疫功能低下的原发病,停用或减少应用免疫抑制剂。如败血症由体内留置物所致,则应及时予以去除或更换。

(四) 其他治疗

抗内毒素抗体及抗 TNF-α 单克隆抗体的应用是很有前景的治疗方法,但尚未广泛用于临床。在革兰阴性菌败血症病程的早期(24h 以内),静脉输注大剂量丙种球蛋白,以中和内毒素,可提高抗生素的疗效,改善预后。

**表 4-7 抗菌药物用于败血症的每天剂量**

| 抗生素 | 成人量 | 抗生素 | 成人量 |
|---|---|---|---|
| 青霉素 G | 500 万～1 000 万 u | 红霉素 | 1.2～1.8g |
| 苯唑西林 | 6～12g | 万古霉素 | 1.2～2g |
| 哌拉西林 | 8～16g | 甲硝唑 | 1.2～1.8g |
| 氨苄西林 | 6～12g | 头孢唑啉 | 4～6g |
| 羧苄西林 | 10～30g | 头孢噻肟 | 4～6g |
| 链霉素 | 1～2g | 头孢他啶 | 3～6g |
| 庆大霉素 | 200～240mg | 头孢哌酮 | 4～10g |
| 妥布霉素 | 200～240mg | 两性霉素 B | 首剂 0.1mg/kg,逐渐增至 0.5～1mg/kg |
| 阿米卡星 | 1～1.5g | | |
| 氯霉素 | 2～3g | 氟胞嘧啶 | 5～10g |
| 磷霉素 | 16～20g | 氟康唑 | 首剂 400mg,以后 200～400mg |
| 林可霉素 | 1.2～1.8g | | |
| 克林霉素 | 1.2～1.8g | | |

**【预防】**

疖、痈等皮肤感染切忌挤弄。积极处理隐匿的原发感染病灶。做好新生儿室、烧伤病房、外科病房、脏器移植室等的消毒隔离工作,以防止医院内交叉感染。携带金黄色葡萄球菌的医务人员应暂时调离病房并给予治疗。进行各种手术及诊疗技术时应严格遵守无菌操作。合理使用肾上腺皮质激素和广谱抗菌药物。严重粒细胞减少或缺乏者可给予抗菌药物预防感染。积极治疗慢性肝病、糖尿病等原发病。加强围生期保健工作,作产前阴道分泌物培养,如发现 B 群溶血性链球菌存在应及时治疗。

(张继明)

# 第五章 螺旋体病

## 第一节 钩端螺旋体病

钩端螺旋体病(leptospirosis)是由各种不同型别的致病性钩端螺旋体(*leptospira*)所引起的急性传染病。临床表现轻重不一,轻者似感冒,仅表现轻微的自限性发热;重者可出现明显的肝、肾、中枢神经系统损害和(或)肺大出血,甚至死亡。临床特点为起病急骤、高热、倦怠无力、全身酸痛、眼结膜充血、腓肠肌压痛、浅表淋巴结肿大等。

【病原学】

钩端螺旋体细长,有 12～18 个螺旋,长 6～10μm,菌体弯曲或两端呈钩状,沿长轴旋转运动,革兰染色阴性,在暗视野显微镜下较易见到发亮的活动螺旋体。电镜下观察到其结构主要为外膜、轴丝(又称鞭毛)和原生质体(柱形菌体)三部分。钩端螺旋体是需氧病原体,营养要求不高,在常用的柯氏(Korthof)培养基中生长良好。钩端螺旋体对干燥非常敏感,在干燥环境下数分钟即可死亡,极易被稀盐酸、70%酒精、漂白粉、来苏尔、石炭酸、肥皂水和 0.5%升汞灭活。钩端螺旋体对理化因素的抵抗力较弱,经紫外线、湿热 50～55℃ 30min 均可被杀灭。

钩端螺旋体的抗原结构复杂,血清学分型的群和型很多,至今国际上已分离鉴定出 23 个血清群和 200 个血清型。我国已知有 19 个群和 74 个型,是世界上发现血清型最多的国家。较常见的血清型有 7 个:黄疸出血型(*L. icterohemorrhagie*)、犬型(*L. canicola*)、秋季热型(*L. autumnalis*)、澳洲型(*L. australis*)、波摩拿型(*L. pomona*)、流感伤寒型(*L. grippotyphosa*)及七日热型(*L. hebdomadis*)。钩端螺旋体型别不同,对人的毒力、致病力也不同。某些钩端螺旋体有溶血素或其他毒素。

【流行病学】

本病遍布世界各地,热带和亚热带地区流行较严重。我国 31 个省、市、自治区均发现本病,尤以西南和南方各省多见。

(一) 传染源

鼠和猪是主要传染源,它们的带病原体率、带病原体的群型分布和传染作用等因地而异。在鼠类中,国内以黑线姬鼠、黄毛鼠和黄胸鼠等带病原体率较高,所带病原体群种类也多。家畜中,猪作为宿主动物起着重要作用。近年来,尚发现犬、牛、蛇、鸡、鸭、鹅和兔可为钩端螺旋体的储存宿主。

隐性感染虽可成为健康带病原体者,且尿中排病原体可达半年,但因排病原体率不高,人作为传染源的意义不大。

(二) 传播途径

1. 接触传播 接触鼠和猪等宿主动物的病原体尿和其污染的环境(水和土壤等),经破损皮肤侵入机体是传播钩端螺旋体病的主要途径。与疫水等接触时间越长、次数越多,获得感染的机会越高。

2. 消化道传播 食用被鼠和猪的带病原体尿液污染的食品和水或未经加热处理的食物后,钩端螺旋体可经消化道粘膜入侵。

3. 呼吸道传播 钩端螺旋体可经鼻腔粘膜等呼吸道侵入人体。

4. 其他 从羊水、胎盘、乳汁及流产儿的肝、肾组织中能分离到钩端螺旋体,说明可通过哺乳及先天性感染而发病。

(三) 人群易感性

人群对本病普遍易感,病后可获较强的同型免疫力,但对其他型别钩端螺旋体仍易感。疫区人群多有一定免疫力,而进入疫区的外地人员由于缺乏免疫力,往往较本地人易感。

(四) 流行特征

本病以青壮年农民及渔民、下水道工人、屠宰工人及饲养员发病率较高;主要流行于夏、秋季(6～10月)。我国钩端螺旋体病有4种主要流行形式:①雨水型:连绵降雨,带菌动物的粪便外溢,污染环境;②稻田型:鼠在稻田中偷吃稻谷时排尿于田中,农民接触疫水而感染;③洪水型:洪水泛滥时,有钩端螺旋体存在的畜舍、厕所等被冲溢,使水被污染而传播。此型多为暴发,猪为主要传染源;④散发型:因钩端螺旋体带病原体动物种类繁多,分布较广,很多场所可被污染,人群可因接触污物而患病。

【发病机制与病理】

钩端螺旋体的穿透力极强,经破损或正常皮肤与粘膜侵入人体,经淋巴管或小血管而入血循环和全身各脏器(包括脑和眼部),并迅速繁殖,形成钩端螺旋体血症,并引起严重中毒症状及肝、肾、肺、肌肉、中枢神经系统等病变。在恢复期,还可有迟发型变态反应,而发生后发热、反应性脑膜炎、眼部炎症和闭塞性脑动脉炎。

病情轻重与病原体型别和人体免疫状态有关。毒力强的钩端螺旋体可引起肺出血、黄疸或其他严重表现;毒力弱者很少引起严重病变。初入疫区和缺乏免疫力者病情较重;疫区居民反复接触疫水,或曾接受疫苗注射者,病情多轻。各种钩端螺旋体型别可引起多种临床表现,而各种临床类型可由多种型别所引起,因而本病临床表现复杂,轻重差别较大。

钩端螺旋体病的病变基础是全身毛细血管中毒性损伤,虽有吞噬细胞吞噬钩端螺旋体的炎症反应,但从不化脓。轻者常无明显内脏器官损伤或损伤较轻,重者可引起下列病变。

1. 肺脏 肺表面呈弥漫性点状或片状出血,气管或支气管粘膜出血,甚至常有大量的间质和肺泡内出血。经电镜观察,肺毛细血管和红细胞内偶见钩端螺旋体或变性病原体。毛细血管内皮细胞枝状突起增多,未见毛细血管裂口。红细胞由毛细血管内皮细胞联接处的微小缺口挤出而进入肺泡,常间断进行。出血点逐渐扩大、增多呈斑点状、小片状、大片状融合性出血,蔓延全肺,形成肺弥漫性出血,积聚到一定数量时,出现口、鼻涌血,严重者可窒息而死亡。

2. 肝脏 肝脏肿大,肝细胞呈退行性变与坏死,后者多见于小叶中央,肝窦间质水肿,肝索离解,有中性粒细胞和星形细胞增殖。汇管区胆汁淤积,临床可见严重黄疸、出血倾向,甚至急性肝功能衰竭。

3. 肾脏 肾脏肿大,肾小管呈退行性变与坏死或缺血性肾小管病变。间质水肿,可见单

核细胞、淋巴细胞浸润和小出血，并可见钩端螺旋体。病原体在肾脏中停留时间较长，随尿排出，可达数周至半年。

4. 肌肉　骨骼肌特别是腓肠肌肿胀，横纹消失、出血。心肌纤维浊肿，可有点状出血、灶性坏死、间质炎症、水肿和出血。

5. 其他　脑膜及脑实质可出现血管损害和炎症浸润，表现为脑膜炎与脑炎。肾上腺皮质、髓质有炎症浸润、出血。

【临床表现】

潜伏期 2～20d，一般 7～13d。

（一）流感伤寒型

多数患者起病后仅出现早期钩端螺旋体血症的症状和体征，如寒热、全身酸痛、乏力、眼结膜充血、浅表淋巴结肿大等，无明显内脏器官损害。少数患者可有腹泻、稀便或水样便，甚至脱水、休克。肝、脾可有轻度肿大、压痛或叩痛。病程一般 5～10d，发热渐退而愈。

（二）肺出血型

本型是近年无黄疸钩端螺旋体病人常见的死亡原因。症状一般在发病的第 3～4 天出现，中毒症状可轻可重，发病来势猛，发展快。病情进展分为 3 期：

1. 先兆期　患者面色苍白（个别可潮红）、心慌、烦躁逐渐加重，呼吸、心率进行性增快，肺部呼吸音粗，有散在的、逐渐增多的干啰音或湿啰音，可有血痰或咯血。X 线胸片呈肺纹理增多，散在点片状阴影或小片融合。

2. 出血期　如先兆期未得到及时有效治疗，短期内面色即转为极度苍白或青灰，唇紫绀、心慌、烦躁逐渐加重，呼吸、心率进行性增快，多数患者有不同程度的咯血，双肺布满湿啰音，X 线胸片显示两肺广泛点片状阴影或大片融合。

3. 垂危期　若患者病情未能控制，病情可在 1～3h 或稍长时间内加剧，表现为极度烦躁不安、神志模糊，甚至昏迷。喉有痰鸣、呼吸不齐、极度紫绀，继而大口鲜血从口、鼻涌出（泡沫状），心率减慢，最后呼吸停止。

本型患者的肺出血量较少，仅痰中带血时，称轻度肺出血型。但部分患者表现为肺弥漫性大出血，称为肺弥漫性出血型。其发病因素有：①病原体的毒力强，主要为黄疸出血型；②病人的免疫力低，如当年未接种钩端螺旋体疫苗的儿童、青少年与孕妇或初来疫区参加收割水稻或接触病人者；③病后未及时治疗；④病后未充分休息或仍参加体力劳动，或病后情绪过度紧张；⑤抗生素特别是青霉素治疗后发生赫氏反应者。

（三）黄疸出血型

原称外耳（Weil）病，国内较为少见。初期发热等表现与流感伤寒型相同，但于病程 3～7d 后出现黄疸、出血与肾功能损害表现。按其病情可分为：

1. 轻度　轻度黄疸，食欲减退，厌油，上腹部不适，无明显出血表现。血清总胆红素为 85μmol/L 以下，ALT 增高。黄疸出现后 2～3d，发热渐退，继而黄疸渐消，1～2 周后肝功能逐渐恢复。预后较好。

2. 中度　中度黄疸，消化道症状明显，伴轻至中度出血倾向，如皮肤粘膜瘀点、鼻出血。血清总胆红素为 85～170μmol/L，ALT 增高，凝血功能异常；尿中蛋白质阳性，镜检可见红细胞、白细胞与管型。经治疗多可逐渐恢复。

3. 重度　重度黄疸，消化道症状严重，可有呃逆、皮肤瘙痒与缓脉。出血倾向较重，皮下

瘀斑，可有鼻出血、咯血、呕血与便血，尿量减少。血清胆红素在 170μmol/L 以上，肝功能异常；凝血功能明显异常；尿蛋白在++以上，红细胞、白细胞与管型较多。可出现氮质血症与尿毒症或肝性脑病，甚至死亡。在死亡病例中合并急性肾功能衰竭者占 60%～70%，合并肝功能衰竭者 10%～20%。

（四）脑膜脑炎型

在钩端螺旋体病起病后 2～3d，出现头痛加重、烦躁，甚至恶心、呕吐，颈有阻力，颈项强直和克氏征阳性等脑膜刺激征，以及嗜睡、神志不清、谵妄、瘫痪、抽搐与昏迷等脑炎表现。重者可发生脑水肿、脑疝与呼吸衰竭等。脑脊液压力较高，蛋白含量增高，细胞数一般在 $500\times10^6$/L 以下，以淋巴细胞为主，糖正常或稍低，氯化物正常。脑脊液中钩端螺旋体培养阳性率较高。单纯脑膜炎者预后较好，脑炎或脑膜脑炎者病情较重。

此外，少数病例可表现为肾功能衰竭型、心肌炎型、胃肠炎型等。

【后期并发症】

少数病人在发热消退，恢复后出现下列后期并发症。

（一）后发热

钩端螺旋体病自愈或经治疗后 3～4d，再次出现发热，不伴有钩端螺旋体血症，不需抗生素治疗，经 3～5d 而自退。后发热与抗生素的疗程、剂量无关，一般认为是迟发超敏反应。外周血象中嗜酸性粒细胞可增高。

（二）神经系统后发症

1. 反应性脑膜炎　少数患者在后发热期间或稍后出现脑膜炎症状和体征，脑脊液中钩端螺旋体检查阴性，预后良好。

2. 闭塞性脑动脉炎　又称烟雾病，见于波摩那型所致的钩端螺旋体病后 2～5 个月。病前多为隐性感染，无明显发热史。是钩端螺旋体病神经系统中最常见和最严重的并发症之一。临床表现多为偏瘫、失语、多次反复短暂肢体瘫痪。脑脊液蛋白轻度增高，白细胞轻至中度增多，脑脊液钩端螺旋体补体结合试验与显微镜下凝集溶解试验部分阳性。脑血管造影证实颈内动脉床突上段和大脑前、中动脉近端有狭窄，多数在基底节有特异的血管网。可能为变态反应所致，预后较差。

（三）眼后发症

多见于北方，与波摩拿型有关，少数与黄疸出血型有关。常发生于病后 1 周～1 个月。以葡萄膜炎、虹膜睫状体炎、脉络膜炎为常见，巩膜表层炎、球后视神经炎、玻璃体混浊等也可发生。

【实验室检查】

（一）血、尿常规

白细胞总数和中性粒细胞轻度增多或正常。尿常规约 2/3 的病人有轻度蛋白尿，镜检可见红细胞、白细胞或管型。

（二）特异性检查

1. 血培养　取柯氏液体培养基 3 管，抽早期病人静脉血 1～2ml，于床旁接种 3 滴血于每管中，置 28℃孵育约 1 周才能生长，阳性率 20%～70%。

2. 病原体分离　钩端螺旋体不易着色，一般显微镜镜检很难检测到，必须采用黑底映光法直接查找钩端螺旋体。可从患者血、尿、脑脊液中检测，阳性率较低。最近以差速离心集病

原体后直接镜检、荧光抗体染色、原血片镀银染色及甲苯胺蓝染色等方法直接检查病原体，阳性率在50%左右，有助于早期诊断。

动物接种是一种分离病原体的可靠方法：将患者的血液或其他体液接种于幼年豚鼠或金黄色地鼠等动物腹腔内，晚期病例可用尿液接种于动物腹部皮下。接种3～5d后，用暗视野检查腹腔液，也可在接种3～6d时取心血检查。动物接种阳性率较高，但所需时间较长。

3. 血清学检查　凝集溶解试验有较高的特异性和灵敏性，但需不同型别活病原体。凝集素一般在病后7～8d出现，逐渐升高，>1：400为阳性，可持续数月至数年。间隔2周双份血清效价4倍以上为阳性。IFA、ELISA及PCR检测也取得初步成果，其中后者是目前最灵敏和特异的检测方法。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

本病的确诊应具备下列条件：

1. 流行病学　在夏、秋季节，易感者在流行区近期内（10d左右），曾参加过稻田收割或接触过可能污染钩端螺旋体的疫水。

2. 临床表现　急起发热，全身疲乏酸痛，腓肠肌疼痛与压痛，腹股沟淋巴结肿大及压痛，而无其他原因可解释者；或并发有肺出血、黄疸、肾功能损害或脑膜脑炎者；或在青霉素G治疗过程中出现赫氏反应者。

3. 实验室检查　血象中白细胞总数与中性粒细胞轻度增多。血清学检查和（或）病原体分离阳性。X线胸片检查有弥漫性点状、片状或融合性片状阴影。

（二）鉴别诊断

1. 流感伤寒型应与流感、伤寒、败血症等相鉴别。

2. 肺出血型应与大叶性肺炎、支气管扩张咯血或肺结核等鉴别。

3. 黄疸出血型应与急性黄疸型肝炎、流行性出血热、急性溶血性贫血、急性胆管感染等相鉴别。

4. 脑膜脑炎型应与病毒性脑膜脑炎、结核性脑膜炎等鉴别。

【预后】

本病各型的预后相差悬殊，轻者可以自愈，缺乏免疫力者病情较重。少数并发肺大出血，休克，肝、肾功能衰竭，中枢神经严重损害等时病死率较高。预后尚与年龄、有无心血管等合并症、是否早期治疗等有关。有眼和神经系统并发症者有时可长期遗留后遗症。

【治疗】

对各型钩端螺旋体病均应强调早期发现、早期诊断、早期治疗，并应就地治疗。早期抗生素治疗可以显著缩短病程，减少严重损害内脏的并发症，而提高治愈率，降低病死率。

（一）病原治疗

钩端螺旋体对多种抗菌药物敏感，如青霉素类、庆大霉素、四环素等，国内常首选青霉素G。

1. 青霉素G　早期使用青霉素G，可退热快、缩短病期、防止和减轻黄疸和出血，疗效明显。常用40万u肌内注射（首剂应减少），每6～8h 1次，至热退后3d即可，疗程一般5～7d。

部分钩端螺旋体病病人在首剂青霉素G注射后30min～4h内，发生加重反应（赫氏反应），表现为突然寒战、高热（或超高热）、头痛、全身酸痛、心率和呼吸加快，持续0.5～2h，继

之大汗，发热骤退，使原有症状加重。重者可发生四肢厥冷、低血压或休克，偶可促发肺弥漫性出血。赫氏反应发生的原因，与抗生素使螺旋体大量裂解，释放毒素有关。青霉素是杀菌剂，钩端螺旋体对其敏感，如剂量较大，则可能加速钩端螺旋体的裂解而加重病情。为了减少赫氏反应，在选用青霉素G治疗钩端螺旋体病时，似宜采用小剂量与分次给药方案。如青霉素G首剂5万u肌内注射，4h后再注射5万u，再4h后才开始应用20万～40万u肌内注射，每8h 1次，至热退后3d，疗程一般5～7d。

2. 庆大霉素　8万u肌内注射，每8h 1次，热退、病情缓解后减为8万u肌内注射，每12h 1次，疗程5～7d。

3. 四环素　0.5g口服，每6h 1次，病情缓解后，减为0.5g，每8h1次，疗程共5～7d。亦可用多西环素，0.1g口服，每天2次，共5～7d。

4. 其他　国内合成的咪唑酸酯及甲唑醇对本病治疗有满意疗效，两种药物均可口服，不良反应小。咪唑酸酯的剂量为成人首剂1g，以后每天4次，每次0.25g，待体温恢复正常后2～4d停药。重症患者可增至每天3g，分3次口服，待病情好转后改为每天2g，平均疗程5～7d。约8.1%的病例出现赫氏反应，较青霉素的赫氏反应轻，不需特殊处理。本品口服后迅速被消化道吸收并分布全身，且能通过血脑屏障，可作预防用药。主要不良反应为消化道症状、皮疹等。

甲唑醇的剂量为成人首次口服1g，以后每天3～4次，每次0.5g，疗程5～7d或热退后3d停药。本品治愈率达94.31%，无赫氏反应。

（二）*对症治疗*

1. 一般治疗　卧床休息，给予高热量及易消化的饮食。保持水、电解质和酸碱平衡。密切观察病情变化并做好护理工作。

2. 赫氏反应的治疗　应立即应用氢化可的松200～300mg静脉滴注或地塞米松5～10mg静脉注射；及早采用镇静剂如异丙嗪、氯丙嗪或苯巴比妥等；高热者物理降温。有休克者予以抗休克治疗。

3. 肺出血型的治疗

（1）肺咯血较明显者：使用镇静剂，伴有高热者，及早用氢化可的松100mg加入输液中静脉滴注。

（2）肺弥漫性出血型：及早使用镇静剂，及早应用氢化可的松200～300mg加入5%～10%葡萄糖100～150ml静脉滴注，必要时酌用氢化可的松100mg加入5%葡萄糖20ml缓慢静脉注射；酌用强心剂，如毛花甙C 0.4mg或毒毛花甙K 0.125～0.25mg加入5%～10%葡萄糖液静脉缓注，必要时，4h后可重复给药1次。

4. 黄疸出血型的治疗　参考急性黄疸型肝炎治疗。

5. 后发症的治疗　后发热一般仅采取对症治疗，短期即可缓解。脑内闭塞性动脉炎的治疗，需采用加大青霉素G使用剂量及肾上腺皮质激素等治疗。

【预防】

应采取综合性预防措施，其重点为管理好猪、犬，灭鼠和预防接种。

（一）*控制传染源*

猪是我国洪水型和雨水型钩端螺旋体病流行的主要传染源，可通过：猪圈要能防鼠、分圈养猪、种猪检查、活疫苗免疫和以链霉素治疗带病原体猪等办法以减少其传染源；尽力消

灭稻田鼠类,是控制稻田型钩端螺旋体病流行的主要措施;犬带病原体率高,因而消灭野犬、栓养家犬等是减少钩端螺旋体病发病的有力措施。

（二）切断传播途径

应对流行区的水稻田、池塘、沟溪、积水坑及准备开荒的地区进行调查,因地制宜地结合水利建设对疫源地进行改造;加强疫水、粪便的管理,修建厕所和改良猪圈,不让畜粪进入附近池塘、稻田和积水中;对已污染的水源、积水可用漂白粉及其他有效药物进行喷洒消毒;管理好饮食,防止带病原体的鼠排泄物污染食物。

（三）保护易感人群

1. 个人防护　在流行区和流行季节,禁止青壮年及儿童在疫水中游泳、涉水或捕鱼。与疫水接触的工人、农民尽量穿长统靴和戴胶皮手套,并防止皮肤破损,减少感染机会。

2. 预防接种　在常年流行地区采用各地流行的主要钩端螺旋体群制备的多价菌苗进行接种。

(1)接种对象:①在重点流行区除有禁忌证者外都应注射;②在一般流行区主要接种者为与疫水接触机会较多的人员,特别是新入疫区等免疫力缺乏者;③老疫区应重点接种青少年和新入疫区者。

(2)接种方法　每年皮下注射 2 次,间隔 7～10d。普通疫苗为 14～60 岁,第 1 次 1ml,第 2 次 2ml;7～13 岁用量减半;2～6 岁第 1 次和第 2 次各 0.25ml 和 0.5ml。浓缩疫苗剂量为普通疫苗的一半。

预防接种宜在本病流行前 1 个月,以产生足量免疫力,通常在每年的 4～5 月进行。接种后免疫力可保持 1 年左右,并可使发病率降低到原有的 1/8～1/40。

3. 预防性治疗　对高度怀疑已受钩端螺旋体感染者,可以青霉素 G 20～40 万 u 肌内注射,每天 2～3 次,连续 2～3d。

（尹有宽　张清波）

# 第六章　寄生虫病

## 第一节　阿米巴病

寄生人体肠道的阿米巴有内阿米巴属(*Entamoeba*)的3种:溶组织内阿米巴(*E. histolytica*)、哈氏内阿米巴(*E. hartmanni*)和结肠内阿米巴(*E. coli*);不同属的3种:微小内蜒阿米巴(*endolimax nana*)、布氏嗜碘阿米巴(*iodamoeba buetschlii*)和脆弱双核阿米巴(*dientamoeba fragilis*);此外,寄生于猪体的波列基内阿米巴(*E. polecki*)也可见于人体。寄生于人体口腔的只有齿龈内阿米巴(*E. gingivalis*)。在这些虫种中,以引起阿米巴病(amebiasis)的溶组织内阿米巴最为重要。溶组织内阿米巴侵入肠壁引起阿米巴肠病,侵入肝脏等肠外组织,则产生相应脏器的阿米巴病,最常见者为阿米巴肝脓肿。

### 阿米巴肠病

阿米巴肠病是溶组织内阿米巴引起的肠道病变,以近端结肠和盲肠为好发部位。典型的表现为痢疾,常易复发变成慢性。

【病原学】

溶组织内阿米巴有两种形态:滋养体和包囊。滋养体以寄生形式寄生于肠腔和结肠壁中,以二分裂法繁殖,无氧条件下生长最好,以细菌或其他组织为食。包囊直径10～15μm,未成熟的包囊有一个核,糖原空泡和染色小体,随着逐渐成熟变为4个核,其他成分消失。小滋养体大小为10～20μm,是大滋养体和包囊的中间过渡类型。当宿主健康下降,则侵入粘膜下层,长大成为大滋养体,直径可达30～40μm,它活动性强,胞质内常有被吞噬的红细胞、组织碎屑和细胞碎片。在一般情况下,小滋养体在向结肠远端运送过程中逐渐形成包囊,最终随粪便排出体外。

离体滋养体在室温下保持活力仅30min。包囊具有保护性外壁,对外界环境抵抗力较强,自来水所含余氯及胃酸不能将其杀灭,条件合适时可存活2个月,并能在不同的pH和渗透压下生存,但对热及干燥均很敏感,60℃时仅存活10min。

近年来,发现溶组织内阿米巴又分致病和非致病两种。对溶组织内阿米巴同工酶进行研究,发现不同酶谱的虫株毒力不同,同工酶谱是虫株毒力的重要标记。致病虫株具有$M_r$为$3\times10^4$的表面抗原,这种原虫具有一种$5.6\times10^4$的中性半胱氨酸水解蛋白酶。分析其同工酶谱,对流行病学调查具有重要价值。

【流行病学】

(一)传染源

慢性病人及恢复期排包囊者和带虫者是重要的传染源。因滋养体的抵抗力很弱,急性阿米巴痢疾患者对传播疾病作用不大。

（二）传播途径

大多由吞入污染包囊的食物和水而感染。污染的手、苍蝇、蟑螂等可携带包囊而传播疾病。儿童中可能有直接传播。少数情况下滋养体可直接侵入皮肤、粘膜而发病。

（三）人群易感性

各年龄组人群普遍易感，但以青壮年较多。感染后即使有高效价抗体出现也无保护作用，重复感染十分常见。

本病遍布全球，以热带和亚热带地区的发展中国家为高发区。全球感染人数为4～5亿。农村多于城市，夏、秋季发病较多，男多于女，年龄高峰在青春期或青年期。同性恋者由于口交、肛交，其感染率可高达20%以上。艾滋病患者粪检阳性率为对照组的20倍以上。本病多呈散发性，水源性流行偶有发生。

【发病机制与病理】

吞食的包囊在小肠下部，借助于胰蛋白酶的作用去包囊。释放出的滋养体随肠蠕动进入大肠，在下移过程中分裂为4个较小的滋养体，并随肠内容物壅积潴留，定居在大肠腔内，以摄取细菌及残渣为生。在条件合适时，这些滋养体侵入肠壁组织转变为大滋养体，并大量繁殖，吞噬红细胞和组织细胞，破坏宿主组织，造成肠壁损害而致病。滋养体粘附于细胞壁，赖其伪足的机械运动及多种溶组织酶的蛋白水解作用，穿透大肠粘膜和粘膜下层，造成溃疡。

溶组织内阿米巴感染可诱导实验动物或人产生特异性抗体，但其不具有保护性，检测血清抗体对了解人群中的发病情况及流行趋势具有一定价值。阿米巴感染引起的细胞免疫应答较体液免疫更为重要。在阿米巴病早期，细胞免疫水平呈抑制状态，而到后期增强，细胞免疫在抗阿米巴病中具有重要作用。真正杀灭阿米巴原虫的主要细胞是单核—巨噬细胞和Tc细胞。

本病的基本病理改变是组织溶解性坏死，其好发部位依次为盲肠、升结肠、直肠、乙状结肠、阑尾和回肠末端。

1.急性期　病变起初为较小的、散在浅表糜烂，进而形成特征性的口小底大的烧瓶样溃疡，基底为粘膜肌层，腔内充满棕黄色坏死物质，内含溶解的细胞碎片、粘液和滋养体。溃疡间的粘膜大多完好。原虫沿疏松的粘膜下组织顺肠长轴向两侧扩展，形成许多窦道相通的蜂窝状病变。病变广泛时，覆盖的粘膜可大片坏死脱落，创面继发细菌感染时，表现为急性炎症反应。组织溶解性坏死时，造成的相对缺氧和酸性环境，有利于原虫进一步向周围组织穿透。病变边缘部分易见到多量阿米巴，病灶区炎症反应轻微，有淋巴细胞和少许浆细胞浸润，如有继发细菌感染时见大量中性粒细胞浸润。病变部位易有毛细血管血栓形成、出血及坏死，溃疡深及血管时可引起大出血。严重病例的病变可深及肌层，甚至穿破浆膜层。病变的发展系渐进性，急性肠穿孔不多，易与邻近组织粘连。

2.慢性期　肠粘膜上皮增生，溃疡底部出现肉芽组织，溃疡周围有纤维组织增生，组织破坏与愈合常同时存在，使肠壁增厚，肠腔狭窄。结缔组织反应过于强烈时，大块肉芽肿组织呈瘤样增生，形成阿米巴瘤，在盲肠最多，偶尔引起肠套叠或直肠、肛门区狭窄。

阿米巴原虫可经门静脉侵入肝脏引起肝脓肿，偶可引起肺、脑、脾等处脓肿。病变向邻近组织蔓延时，可引起泌尿生殖道或皮肤的阿米巴性溃疡。

【临床表现】

潜伏期4d到数月不等，一般7～14d。

根据病变的广泛程度和部位的不同，大致可分为以下几型：

（一）普通型

起病缓慢，以腹痛、腹泻开始。大便次数增多，变为痢疾样，1d 不超过 10 次。里急后重程度不一。大便量中等，常有脓血或粘液，以血为主，有腐败腥臭。有时仅为单纯性腹泻。腹痛以右下腹为明显，体温和白细胞数可正常，持续数天至数周可缓解，若不治疗，易复发。

（二）暴发型

以恶寒、高热开始，起病急。大便可超过 10 次，呈血水样，奇臭。里急后重和腹部压痛明显。还有肠出血、速脉、呕吐、失水等毒血症症状，易引起肠出血和肠穿孔。

（三）慢性型

症状持续存在或反复发作，常为腹痛，腹胀，便秘或腹泻、便秘交替。因长期肠功能紊乱，患者可有不同程度的消瘦、贫血、维生素缺乏或神经衰弱症状，结肠多粗厚可触，有压痛。

（四）无症状型

粪便中排包囊但无临床症状，其中 80％感染的是无毒株。原虫在肠腔中生长，无抗体形成，呈携带状态；少数患者感染有毒的虫株，病变局限表浅，有抗体形成，为隐匿型感染，机体抵抗力下降时可转变为阿米巴痢疾或阿米巴肝脓肿。

【并发症】

（一）肠外并发症

阿米巴原虫可由肠道病灶经血流或直接蔓延播散至肝、腹腔、肺、胸膜、心包、脑、泌尿生殖道或邻近皮肤，形成脓肿或溃疡，其中最常见的是肝脓肿。

（二）肠道并发症

1. 肠出血　阿米巴病变广泛或腐蚀肠壁血管时可引起便血，腐蚀大血管造成的大出血罕见，但常可导致休克。

2. 肠穿孔　多见于右半结肠，常为多处穿孔。因缓慢发生，有进行性腹胀、呕吐、失水，而无剧烈腹痛，全身情况迅速恶化。肠鸣音消失，伴局部腹膜刺激征。腹部平片见膈下有游离气体，有肠粘连时形成局部脓肿或内瘘。

3. 阑尾炎　症状与普通阑尾炎相似，易形成脓肿。有慢性腹泻或阿米巴肠病史，粪便中找到阿米巴有助于鉴别。

4. 非痢疾性结肠病变　系增生性病变引起，包括阿米巴瘤、肠道阿米巴性肉芽肿、纤维性狭窄。

【实验室检查】

（一）血象

外周血白细胞总数和分类正常，暴发型和有继发细菌感染时，白细胞总数和中性粒细胞比例增高，慢性患者有轻度贫血。

（二）粪便检查

肉眼观呈暗红色果酱样，特殊腥臭。镜检见大量粘集成团的红细胞、少量白细胞和夏科-雷登结晶。如找到活动的、吞噬红细胞的阿米巴滋养体有确诊价值。慢性患者可查获包囊。取自然排出的、未渗混尿液的新鲜粪便，挑选含血、粘液部分，反复多次检查，采用浓缩法可提高阳性率。

（三）血清学检查

侵袭性阿米巴肠病80%可测得抗体，痊愈后血中抗体可持续存在1～5年，对阳性结果的分析要密切结合临床。

（四）分子生物学检测

DNA探针及PCR技术可检测粪便中的阿米巴包囊及滋养体，有助于诊断。

（五）乙状结肠镜检查

见大小不等的散在溃疡，边缘整齐，溃疡间粘膜正常，溃疡边缘部分涂片及活组织检查可见滋养体。

【诊断与鉴别诊断】

慢性腹泻或有含糊不清的腹部症状而病因尚未明确者，应疑及本病。典型的阿米巴肠病起病缓慢，中毒症状较轻，易复发，有果酱样大便。粪便或组织中找到病原体可确诊。不典型病例需借助血清学、分子生物学技术及乙状结肠镜等检查。临床上高度怀疑经各种检查仍不能确诊时，可用特效、窄谱杀阿米巴药作诊断性治疗，如效果明显亦可确诊。

阿米巴肠病需与下列疾病鉴别：

1.细菌性痢疾　见“细菌性痢疾”节。

2.血吸虫病　有疫水接触史，起病较缓，肝、脾肿大，血中嗜酸性粒细胞增高，粪便中找到血吸虫卵或孵化阳性，肠粘膜活组织检查找到虫卵为鉴别要点。

3.肠结核　大多有原发结核病灶、消耗性发热、盗汗、营养障碍。粪便多呈黄色稀粥状，带粘液而少脓血。腹泻与便秘交替出现。胃肠道X线检查有助于诊断。

4.结肠癌　发病年龄较大。左侧结肠癌有排便习惯改变，粪便变细含血液，有渐进性腹胀。右侧结肠癌常有进行性贫血、消瘦、不规则发热等。晚期大多可扪及腹块。钡剂灌肠和乙状结肠镜检查有助于鉴别。抗阿米巴治疗有助于鉴别诊断。

5.慢性非特异性溃疡性结肠炎　临床上与慢性阿米巴肠病难以区别。多次病原检查阴性，血清阿米巴抗体阴性，特效抗阿米巴治疗无效时支持本病诊断。

【预后】

一般良好。与病程长短、有无并发症、是否及早诊断和及时有效地治疗有关。暴发型患者、有脑部并发症、肠穿孔、弥漫性腹膜炎等患者预后较差。

【治疗】

（一）支持治疗

急性期患者应卧床休息，根据病情给予流质或少渣饮食。严重腹泻者需纠正水、电解质紊乱，必要时静脉补液。慢性患者应注意维持营养，避免刺激性饮食，忌饮酒。

（二）病原治疗

抗阿米巴药品种繁多，根据其作用机制可分为：

1.杀灭肠腔内阿米巴的药物　这类药物的种类较多，常用的有喹啉类的双碘喹啉、喹碘仿、氯喹等。此外，还有二氯尼特(安特酰胺)，均为口服剂型。它们对组织内的滋养体效力较差，但氯喹对组织内滋养体的作用比肠腔中者强。

(1)氯喹：口服后在高位小肠全部吸收，在肝脏高度浓缩，半减期长，故可用于阿米巴肝脓肿的治疗和预防。成人剂量为每天0.6g(基质)，连服2d后改为每天0.3g，疗程3周，小儿每天10～15mg/kg。其盐酸盐可供胃肠外给药。不良反应有心电图改变，长期应用可引起视网膜病变。

(2)5-羟基喹啉：如双碘喹啉、喹碘仿等，适用于慢性阿米巴肠病及无症状带虫者，其中双碘喹啉应用最广，成人用量为600mg，每天3次，20d为一疗程，儿童每天30～40mg/kg（每天不超过2g）。不良反应有头痛、恶心、皮疹、肛门瘙痒，极个别病例引起视神经炎。本类药品不宜用于甲状腺疾病患者。

(3)二氯尼特：是目前最有效的杀包囊药，有效率80%～85%。成人剂量500mg，每天3次，连服10d，儿童剂量每天20mg/kg，分3次口服。主要不良反应是腹胀。

2.杀灭组织内和肠腔内阿米巴药物　目前国内、外常用的有硝基咪唑类的甲硝唑，用于肠道与肠外阿米巴病治疗，疗效较好，毒性较低，并能用于无症状感染者的治疗。替硝唑是硝基咪唑类药物的衍生物，由于该药具有疗效高、疗程短、耐受性好等特点，故有取代甲硝唑的趋势。国内试制品体外抗阿米巴的效果显著。过去使用的吐根碱仅杀组织内阿米巴，毒性大，已被去氢吐根碱所取代。

(1)甲硝唑：体外有强大的杀虫作用，是目前治疗肠内、外侵袭性病变的首选药物。口服后在肠内迅速吸收，广泛分布于体内各器官，并可通过胎盘和血脑屏障，胆汁及结肠壁中浓度较高，多数体液包括肝脓肿脓液中均可测到。有肠一肝循环，大部分经肾排泄，少数由肠道排出，半减期8h。成人剂量为800mg，每天3次，连服5～8d，小儿每天用量35～50mg/kg。危重病例可按此剂量用0.5%水溶液静脉滴注。不良反应有恶心、口中金属味等消化道症状和轻度神经系统反应。孕妇慎用。

近年来一些第2代5-硝基咪唑类化合物如替硝唑、奥硝唑、塞克硝唑相继应用。替哨唑半减期12h，一次服用有效血浓度可维持72h，以每天50～60mg/kg应用3～5d，效果良好，毒性低。儿童能较好耐受，但包囊排出率较高。

(2)去氢吐根碱：为吐根碱的衍生物，对滋养体有直接杀灭作用，抗阿米巴作用强、效果快，通过阻断核酸核蛋白的合成而阻止滋养体的分裂，大多数组织内可达有效浓度，经肾缓慢排泄。其不良反应小，偶可引起血压下隆、多发性神经炎等，孕妇和心血管病患者忌用。每天剂量为1.25mg/kg，不超过90mg，皮下注射3～10d。

3.间接作用于肠腔中阿米巴药物　主要是抗生素，其中以四环素族的土霉素和四环素最常用，主要作用于肠道菌群，间接影响阿米巴生长。但实验证明，巴龙霉素对阿米巴具有直接作用。目前临床上极少用抗生素治疗阿米巴病。

为了达到根治的目的，对肠道阿米巴病的治疗，国外有人建议宜先采用甲硝唑或盐酸吐根碱，继用双碘喹啉及二氯尼特，才能完全消除阿米巴。

**(三)并发症处理**

出血者注意维持血容量。穿孔者首先应考虑外科引流和修复，并同时积极投予全身性抗阿米巴药清除病原，甲硝唑因兼有强大的抗厌氧菌作用而尤为优越。

**【预防】**

本病的预防基本上与细菌性痢疾相同。

1.排包囊者应予肠道隔离。病人和带虫者应进行彻底治疗，加强粪便管理。

2.注意个人卫生和饮水、饮食卫生，不喝生水，不吃不洁瓜果、生菜。做好卫生宣教工作，大力消灭苍蝇和蟑螂。

## 阿米巴肝脓肿

阿米巴肝脓肿是肠阿米巴病最多见的并发症，临床上以长期不规则发热、进行性全身耗损、肝脏肿大、肝区疼痛和压痛以及血液白细胞增多为主要表现。但因其所在部位和病程而变异多端，如不及时诊治，易于导致胸部并发症和穿破。

【流行病学】

阿米巴肝脓肿可发生在阿米巴痢疾过程中，而主要发生在慢性痢疾患者，有的在痢疾发作数年之后。本病约一半病例有痢疾史，而相当一部分病人并无有关病史，甚至在病理检查时亦无肠粘膜损害可见。

【发病机制与病理】

阿米巴原虫常经门静脉到达肝脏，亦可通过肠壁直接侵入肝脏或经淋巴系统进入肝内。大多数原虫抵达肝脏后即被清除，少数可存活并继续繁殖。阿米巴原虫血行播散至肝脏，一开始便引起局灶性损害，原虫在肝组织内造成局部溶解性坏死，形成脓肿。炎症反应轻微。自原虫侵入肝脏至脓肿形成平均需要1个月以上。早期以多发性小脓肿多见，以后互相融合，形成单个大脓肿。脓肿中央为坏死区，呈巧克力酱样，含有溶解和坏死的肝细胞，红、白细胞，脂肪，夏科—雷登晶体及残余组织，质稠粘或稀薄。脓肿初起无明显壁，其边缘碎屑中可检得滋养体。脓肿以外的肝脏正常。阿米巴病从不导致肝硬化。为时较久的脓肿可由结缔组织形成壁，并常有肠道杆菌、厌氧菌继发感染。感染后脓液呈黄色或黄绿色，具臭味，白细胞及脓细胞数量增多。

肝脏因脓肿而体积增大。肝右叶脓肿占80%，以顶部居多，与右侧结肠回流入该处有关。10%见于左、右两叶，10%限于左叶。肝脓肿向上增大，往往与膈肌粘连，造成右侧横膈抬高、运动受限，反应性胸膜炎及右下肺受压，故疼痛每随呼吸或咳嗽而增剧，并可放射至右肩部。

【临床表现】

与病程、脓肿大小与部位、有无并发症有关。大多缓起，以发热、盗汗等症状开始，热型以间歇型或弛张型居多，有并发症时体温多在39℃以上，并可呈双峰热。肝区痛为本病重要症状之一，常为持续性钝痛，深呼吸及体位变更时增剧，夜间常更明显。患者常有食欲不振、腹胀、恶心、呕吐，甚至腹泻、痢疾等症状，黄疸少见且多轻微。右叶顶部脓肿可伴右肩疼痛，或肺炎、胸膜炎征象，如气短、咳嗽、肺底浊音界升高，出现啰音、胸膜摩擦音等。脓肿位于肝下部时，有右上腹痛和右腰痛，部分患者肝区隆起或扪及肿块，伴有压痛。左叶肝脓肿患者有中上腹或左上腹痛，向左肩放射。剑突下肝肿大，或有中、左上腹包块，易向心包或腹腔穿破。本病主要体征为右上腹压痛、肌紧张及肝区叩痛。肝脏肿大，边缘钝，有充实感，质中坚，病变部位有明显的局限性压痛及叩击痛，部分病人有局限性波动感。

慢性病例可迁延数月，个别可达2年以上，出现进行性消瘦、贫血、营养性水肿，甚至腹水，发热不明显。部分晚期病人的肝肿大质坚，伴局部隆起，酷似肝癌。脓肿邻近部位的肋间或胸腹壁可出现局限性隆起，按之有凹陷性水肿，甚或有囊性感觉，如不及时处理，可向体表或邻近的内脏和体腔穿破。

如阿米巴肝脓肿发生于急性痢疾过程中，由于原发病也有发热、腹胀，可掩盖脓肿的存在而不受注意，脓肿不大或位于右叶中心者，临床上常不易被发现。

【并发症】

（一）继发细菌感染

寒战、高热明显，毒血症加重，血白细胞总数及中性粒细胞均显著增多。脓液呈黄绿色，有臭味，镜检有大量脓细胞，但细菌培养阳性率不高。

（二）脓肿穿破

如肝脓肿穿过膈肌形成脓胸或肺脓肿，或穿破至支气管造成胸膜—肺—支气管瘘，穿破至心包或腹腔时引起心包炎或腹膜炎，亦可穿破至胃、大肠等邻近器官组织，造成各脏器的阿米巴病。除穿破至胃肠道或形成肝—支气管瘘外，预后大多差。

【实验室检查】

（一）血象

急性期白细胞总数中度增多，可达 $15\times10^9/L$，中性粒细胞为 0.80 左右，继发细菌感染时更高；病程较长者白细胞总数不高，贫血伴血沉增快。

（二）粪便检查

少数患者可发现溶组织阿米巴，阳性率约 30%。

（三）肝功能检查

AKP 增高最常见，85%的病例胆碱酯酶活性降低，治疗恢复后，酶活性迅速恢复。慢性病人多有血浆白蛋白降低，球蛋白增高，$\gamma$-GT 升高，转氨酶可轻度升高。

（四）血清学检查

阿米巴抗体阳性率可达 90%以上，阴性者基本上可排除本病。检测方法主要有荧光抗体、间接血凝和 ELISA 等。

（五）X 线检查

右侧膈肌抬高，运动受限，有胸膜反应或积液；肺底有云雾状阴影。左叶肝脓肿时胃肠道钡餐检查可见胃小弯受压或十二指肠移位，侧位片见右肋前内侧隆起致心膈角或前肋膈角消失。

（六）超声波探查

脓肿所在部位有液平段，对脓肿和实体瘤的鉴别有一定帮助，且价廉、无创伤、可重复检查，有助于穿刺或手术引流的定位，并可作动态观察，已成为诊断肝脓肿必备的手段。

（七）肝脏显影

如 CT、肝动脉造影、放射性核素肝扫描、核磁共振可显示肝内占位性病变，对阿米巴肝病、肝癌和肝囊肿鉴别有一定帮助。

（八）肝穿刺

穿刺获巧克力酱样脓液，质稠粘而呈肝腥气味。镜检白细胞不多，涂片找到阿米巴滋养体可确诊，但阳性率不高。合并细菌感染时，脓液呈黄白色，可有臭味。一般在超声波的引导下进行穿刺，如无超声波检查条件，可选择有局部隆起或浮肿或压痛最明显处进针。如属探查性穿刺，一般选择腋中线第 7～8 肋间为进针点。

【诊断与鉴别诊断】

发热伴右上腹痛、肝脏肿大有压痛，X 线检查右侧膈肌抬高、运动减弱即应怀疑为肝脓肿，经超声波或 CT 等肝脏显影检查显示脓肿，穿刺获脓液即可确诊。脓液中找到阿米巴滋养体或血清学检查阿米巴抗体阳性则可获病原学诊断。窄谱抗阿米巴药诊断性治疗亦具诊

断价值。

本病需与下列疾病鉴别：

1. 细菌性肝脓肿　患者也有发热、肝区疼痛、肝肿大伴压痛，超声波或CT检查有脓肿存在。但细菌性肝脓肿常与胆道疾患有关，患者以中年以上女性为多，起病较急，毒血症症状更明显，脓肿常为小型、多发。

2. 原发性肝癌　发热、消瘦、右上腹痛、肝肿大与肝脓肿时所见相同，但肝癌时全身情况进行性恶化，肝脏质地较坚硬伴结节，甲胎蛋白多阳性，结合超声波等检查大多可与肝脓肿区分。

3. 胆囊炎　起病急，右上腹绞痛，阵发性加剧，常有复发。黄疸多见且较深，肝肿大不显著，胆囊区压痛明显，超声波检查肝内无平段而常见胆囊炎征象。

4. 膈下脓肿　同样是膈下感染，有毒血症的一般表现和腹部疼痛在鉴别时有时极困难。膈下脓肿往往继发于某种腹腔内脏穿孔如溃疡病或阑尾炎穿孔的基础上，或继发于某种腹腔手术之后。胸壁疼痛和压痛明显，因呼吸而加剧，并常放射至右肩。确诊一般有赖于外科手术探查。

5. 肝包虫病　右上腹隆起，肝肿大伴波动感。但患者大多来自西北牧区，病程长，肝区无压痛，血象见嗜酸性粒细胞增多。包虫囊液皮内试验阳性可确诊。

【预后】

预后取决于病变的深浅，脓肿的数目、大小及有无混合感染。位于浅表者易于穿破；大型脓肿病程长，继发感染机会多。诊断的迟早和治疗方法是否恰当、是否彻底和预后关系很大。及早进行有效的抗阿米巴治疗，一般预后良好。

【治疗】

患者应卧床休息，进高蛋白、高热量饮食，补充维生素、铁剂，忌酒，情况差者应输血。

（一）*病原治疗*

目前大多以甲硝唑为首选，剂量为600～800mg，每天3次，疗程10d。但如脓肿巨大者疗程可延长到3～4周。但肝脏缩小和脓腔闭合时间主要与脓腔的大小和是否能较好排脓有关，与抗阿米巴药物疗程长短关系不大。患者大多于用药后2～3d内开始见效，体温大多于6～9d内恢复正常。危急病例可选用去氢吐根素，也可于甲硝唑或去氢吐根素治疗结束后，继之以氯喹。氯喹口服后在高位小肠全部吸收，在肝脏中高度浓缩，半减期长，适用于阿米巴肝脓肿的治疗和预防。成人剂量为每天0.6g(基质)，连服2d后改为每天0.3g，疗程3周。小儿每天10～15mg/kg。其盐酸盐可供胃肠外给药。为根除肠内阿米巴慢性感染，应常规给予肠腔内抗阿米巴药。混合细菌感染时，适当加用抗生素。

（二）*脓肿引流*

足量的药物治疗5～7d，临床情况无明显改善，或肝局部隆起显著、压痛明显，有穿破危险时应予引流。穿刺吸脓较简便，一般选择压痛最显著处或在超声波、CT引导下进针。脓腔大者常需在3～5d后重复抽吸。

（三）*外科治疗*

阿米巴肝脓肿的手术适应证为：①抗阿米巴药物及穿刺引流失败者；②脓肿位置特殊，贴近肝门、大血管或位置过深(>8cm)者；③脓肿穿破入腹腔或邻近内脏而引流不畅者；④脓肿继发细菌感染、药物治疗不能控制者；⑤多发性脓肿穿刺引流困难或失败者；⑥左叶肝

脓肿易向心包穿破，穿刺易污染腹腔，可考虑手术治疗。

（陈一平）

## 第二节 疟　疾

疟疾(malaria)是疟原虫(*plasmodium*)引起的传染病，临床上以间歇性寒战、高热、出汗和脾肿大、贫血等为特征，恶性疟疾并有侵犯内脏引起凶险发作的倾向。

【病原学】

寄生人体的疟原虫共有4种，即间日疟原虫、三日疟原虫、恶性疟原虫和卵形疟原虫。其生活史基本相同，可分为无性生殖(或裂体增殖)与有性生殖(或孢子增殖)两个阶段。无性生殖全部在人体内进行，有性生殖除小部分在人体红细胞内发育外，大部分过程在雌性按蚊体内完成。

（一）疟原虫在人体内的发育

1. 肝细胞内的发育　在肝细胞内的发育时期称红细胞外期。子孢子随按蚊唾液深入人体后，在30min内侵入肝细胞进行裂体增殖，在肝细胞内的原虫逐渐发育为不含色素的裂殖体。自感染后1周左右，肝细胞内的裂殖体发育成熟，成熟的裂殖体内含大量的裂殖子。当被寄生的肝细胞破裂后，释放出大量裂殖子，一部分裂殖子被吞噬细胞吞食而消灭，一部分则侵入红细胞进入红细胞内期的发育繁殖。子孢子在遗传学上具有速发型和迟发型两种类型，前者进入宿主肝细胞后迅速发育，于感染后1周左右产生大量裂殖子侵入血流；后者进入肝细胞内不发育，经过不同期限的静止期，后被激活，继而发育为成熟裂殖体。后一种原虫又称为休眠子。

2. 红细胞内的发育　可分为裂体增殖和配子体形成两个阶段。

(1)红细胞内裂体增殖：裂殖子侵入红细胞后，先形成环状体，亦称小滋养体。环状体逐步发育成阿米巴样大滋养体，最后核分裂，随之细胞质亦分裂形成许多裂殖子时称为成熟裂殖体。被感染红细胞破裂后，裂殖子释出侵入其他红细胞，重演其无性增殖。各种疟原虫的裂体增殖有不同的周期性，间日疟与卵形疟为48h，三日疟为72h，恶性疟为36～48h。

(2)配子体的形成：疟原虫在红细胞内经过5代裂体增殖后，部分裂殖子在红细胞内虫体逐渐增大，但不分裂而发育成雌、雄配子体，为疟原虫有性生殖的开始。

（二）疟原虫在蚊体内的发育

患者的血液被雌蚊吸入其胃后，原虫无性体被消化、破坏，配子体则继续发育进行配子生殖。雄配子体在抵达胃部后数分钟即进行核分裂，成为雄配子，雄配子钻入雌配子内交配受精，形成合子。不久合子变长并能蠕动称为动合子。动合子穿过蚊胃壁在弹性纤维膜下发育成圆形囊合子。囊合子在25℃左右，约经10d的孢子增殖发育成孢子囊，内含成千上万个子孢子，子孢子从孢子囊逸出，经过体腔大部分进入蚊唾液腺内，此时按蚊即具有传染性。

【流行病学】

（一）传染源

疟疾患者和无症状的带原虫者为唯一的传染源，但仅在其外周血中存在配子体时才具有流行病学意义。

（二）传播途径

疟疾的自然传播媒介为按蚊。我国传疟疾按蚊有：①中华按蚊，是广大平原间日疟流行区的主要媒介；②微小按蚊，是南方山区的主要媒介；雷氏按蚊，是长江中下游与南方低山丘陵地区的传播媒介；③大劣按蚊，是海南岛山区的传疟媒介。传播媒介的嗜血习性、种群数量和寿命是直接影响传播过程的 3 个因素。

输入带疟原虫的血或使用被疟原虫污染的注射器，也可感染得病。

（三）人群易感性

人群对疟疾普遍易感。感染疟原虫后可产生一定的免疫力，但产生缓慢，维持时间不长。其免疫力有种和株的特异性。多次反复发作或重复感染后，再感染时症状较轻或无症状。在高度流行区的儿童和外来人口发病率较高。

（四）流行特征

热带和亚热带地区流行最严重，温带次之。间日疟分布最广，遍及热带与温带地区。恶性疟以热带最多和最严重。三日疟较少，卵形疟很少。目前的主要疟区为黄淮、江汉平原间日疟流行区，全年均可发病，但以夏、秋两季为多，农村发病率高于城市。

【发病机制与病理】

疟疾的临床发作是由疟原虫的红细胞内裂体增殖所引起，当裂殖体发育成熟破裂，裂殖子、疟原虫各种代谢产物、残余的和变性的血红蛋白，以及红细胞碎片等进入血流，临床上就出现典型的寒战、高热。以上物质中相当一部分被巨噬细胞及多形核细胞吞噬，并刺激其产生内源性致热原，后者与疟原虫的代谢产物共同作用于下丘脑体温调节中枢，引起发热。因疟原虫裂殖体成熟的时间不一，间日疟、三日疟、恶性疟的发作时间也随之而异。

疟原虫寄生在红细胞内并大量破坏红细胞，故病程中可有进行性贫血。各种疟原虫对红细胞的侵袭力不同，恶性疟原虫繁殖迅速，且能侵犯各期年龄的红细胞，在短期内有大量的红细胞被破坏，故贫血较著；间日疟原虫常侵犯网织红细胞；三日疟原虫仅侵犯年老红细胞，血中疟原虫数量少，故贫血多不显著。由于脾有充血性改变及网状内皮细胞增生，疟疾患者有脾肿大，反复感染者可导致脾纤维化。

三日疟原虫在人体内持续存活的时间长，因而可长期向宿主血流提供可溶性循环抗原，不断地产生抗原一抗体复合物，并沉着于肾小球基膜激活补体，导致肾小球上皮细胞、基膜及血管襻内皮细胞结构和功能的严重损伤，出现肾病综合征。间日疟与恶性疟虽也可产生可溶性循环抗原，但几乎不引起肾病综合征。

恶性疟原虫的裂体增殖在内脏毛细血管内进行，大量受染的红细胞相互凝集，附着于血管壁造成管腔阻塞，出血及血管内纤维蛋白沉着，导致临床上的凶险发作，但此种机械阻塞学说很难解释凶险发作患者经抗疟治疗后症状可迅速解除的临床现象。一度认为 DIC 在恶性疟发病机制中起重要作用，然而在尸检中未找到充分的病理证据。目前认为，疟原虫可产生某种可溶性的细胞毒物质，临床上的凶险发作可能与此细胞毒物质引起一系列病理生理改变有关。

疟疾的病理变化随疟原虫种类、感染时间而异，其主要病理改变有：

1. 脾肿大　急性期脾呈轻度肿大、切面充血、肿胀、马氏小体不明显，显微镜检查在脾髓内可见大量寄生红细胞内的疟原虫与疟色素。慢性疟疾患者的脾肿大更显著，质较硬。由于大量疟色素沉积，故表面与切面呈青灰色，显微镜下可见脾髓内网状组织呈弥漫性增生和纤维化；脾窦扩张，窦壁和血管壁增厚，脾髓中多数为大单核细胞。

2. 肝肿大　肝仅轻度肿大，肝细胞可有混浊肿胀与变性，尤以小叶中心区为甚。库普弗细胞（枯否细胞）大量增生，内含疟原虫与疟色素，严重者甚至阻塞血窦引起循环障碍，发生散在性坏死灶。汇管区有多量淋巴细胞浸润，也有疟色素沉着。

3. 脑部变化　多见于恶性疟疾的脑型患者。软脑膜充血、脑组织水肿，略呈青灰色，切面见白质内有弥漫性小出血点。显微镜下脑内毛细血管明显充血，血管内充满疟色素和疟原虫。含疟原虫的红细胞粘性增加，常凝集成栓子，阻塞毛细血管引起局灶性坏死、环状出血和疟疾肉芽肿等病变。

【临床表现】

蚊传疟疾的潜伏期，间日疟为10～20d，三日疟为20～28d，恶性疟为10～14d，卵形疟为10～20d。我国东部和东北部存在着长潜伏期的间日疟，潜伏期大致为8～10个月。输血疟系人体直接受疟原虫滋养体的感染而引起，潜伏期长短与血中疟原虫数量有关，一般为7～14d。

多数疟疾患者的起病急骤，恶性疟尤然。间日疟与卵形疟初发者可有低热、疲劳、头痛、怠倦、食欲减退、轻度腹泻等前驱症状。

（一）典型发作

1. 间日疟　常呈间日定时的寒热发作。

（1）发冷期：骤起畏寒，剧烈寒战，面色苍白、唇、甲紫绀，肢体厥冷，呈鸡皮样皮肤等，持续10min～1h之久，体温迅速上升。

（2）发热期：寒战停止后继以高热和脸色潮红，体温可达39～41℃，伴头痛、口渴、脉搏快而饱满、呼吸急促、皮肤干热，一般持续4～8h。

（3）出汗期：高热后病人突发全身大汗，体温骤然下降，除觉疲劳外顿感舒服轻松，常安然入睡，此期2～3h。

在初发时发热可不规则，数天后才呈典型的间歇性寒热发作。如血内有两批先后发育成熟的疟原虫，则可每天发作。

2. 三日疟　寒热发作与间日疟相似，但为三日发作一次。周期较规则，每次发作时间较间日疟稍长。

3. 卵形疟　与间日疟相似，多较轻。

4. 恶性疟　起病急缓不一，热型多不规则，常先出现间歇性低热，继以弛张热或持续高热，也可每日或间日出现寒热发作，但常无明显的缓解间歇，严重者可致凶险发作。

（二）其他症状与体征

1. 脾肿大　脾轻度肿大，质软。反复多次发作后脾明显肿大，质转硬。

2. 肝肿大　肝轻度肿大、压痛，肝功能可有一定改变，血清转氨酶可增高。

3. 贫血　疟疾反复发作后常引起贫血，恶性疟疾的贫血最著。

（三）凶险发作

凶险发作是指疟原虫所引起的特别严重而危险的临床表现，主要见于恶性疟，偶也可发生于间日疟。临床上凶险发作可分为：

1. 脑型　脑型疟疾在恶性疟中的发病率为2%左右。恶性疟重度感染经反复发作后，始转为凶险。儿童与新进入流行区的非疟区人群，由于免疫力低下或无免疫力，感染恶性疟后易发展为脑型。谵妄和昏迷为主要症状，常伴有剧烈头痛、烦躁不安、抽搐等，少数病人有精

神错乱、狂躁等。神经系统体征以脑膜刺激征、失语、瘫痪、反射亢进等为多见。多数患者伴有高热,少数有过高热(42℃)或体温在常温之下。脑脊液中可有蛋白轻度增高,细胞数轻度增多,以淋巴细胞为主。血片中易查见疟原虫。重者可死于脑水肿与呼吸衰竭。间日疟脑型发作多与其多核亚种感染有关。

2.肺型　通常见于恶性疟病程的第5天左右,表现为急性肺水肿而致急性呼吸衰竭,产生急性肺水肿前均有脑、肾并发症,出现昏迷、抽搐、尿毒症等表现。血涂片中疟原虫密度极高。

3.胃肠型　临床表现类似急性胃肠炎,腹泻可多达数十次,以至造成脱水。亦有仅表现为剧烈腹痛,伴呕吐而无腹泻,类似急腹症。经抗疟治疗后腹痛迅速消失。

(四)再燃与复发

再燃是指疟疾初发后,由于病者免疫力不高或未经彻底治疗,血中疟原虫未完全消失,一旦免疫力降低,疟原虫逐渐增殖,又引起临床发作。复发是指初发后血中疟原虫已完全消失,一旦因过劳、受冷、暴晒、手术、分娩等而免疫力减退时,又出现疟原虫血症甚至症状者。恶性疟、三日疟、输血疟一般无复发,但可再燃。恶性疟再燃常在初发后8周之内,三日疟的再燃可延续数年。间日疟、卵形疟可有再燃,亦可有复发。

【实验室检查】

(一)血象

红细胞与血红蛋白在疟疾多次发作后可以下降。恶性疟的贫血较著。白细胞总数一般正常或减少,但大单核细胞可增高。

(二)疟原虫检查

1.血涂片　一般采用薄血片检查方法,厚血片阳性率较高,且可靠,但鉴定虫种则需薄血片。

2.骨髓穿刺涂片染色检查　其阳性率较外周血涂片者高。

(三)免疫学检查

近年来疟疾免疫诊断方法进展较快,其中检测抗体者以间接荧光抗体试验、间接血凝试验、ELISA等较为常用。以上试验均在发病后1周出现阳性,一般数月至1～2年才转阴,故对疟疾回顾性诊断、献血员检查、流行病学调查、防治效果考核等均有一定价值。检测疟原虫抗原能更好地表明受检者有无活动性感染,常用方法有琼脂扩散试验、RIA和ELISA等。

【并发症】

(一)黑尿热

是疟疾病人中的一种急性血管内溶血,临床表现为急起寒战、高热与腰痛、酱油样小便(血红蛋白尿)、急性贫血与黄疸,严重者可发生急性肾功能不全。其溶血原因尚未定论,可能由于红细胞中缺乏葡萄糖6-磷酸脱氢酶(G-6PD),并和疟原虫的分解产物、抗疟药(特别是奎宁和伯氨喹)以及人体的过敏反应有关。

(二)肾损害

重症恶性疟与间日疟患者尿中可出现蛋白质与红细胞,但经抗疟治疗后较易恢复。三日疟长期未愈的部分病人可出现肾病综合征,早期投予抗疟治疗病变可逆,但一旦变为慢性抗疟治疗难以奏效,病情逐步发展,甚至导致肾功能衰竭。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1.病史与流行病学资料　流行季节中，居住流行地区或曾去流行地区的发热患者，以及输血后1～2周发热者均须考虑疟疾的可能。有疟疾既往史的患者当出现病因不明的发热时，应考虑再燃或复发的可能。

2.临床表现　周期性发冷、发热、出汗发作和间歇期症状消失为临床诊断疟疾的有力佐证。此外，脾肿大、口唇疱疹等体征也有助于疟疾的拟诊。

3.实验室诊断　疟原虫的发现是确诊的主要依据。一次血片检查阴性不能否定疟疾，应在发作过程中反复检验。厚滴血片检验所得的阳性率较薄片高2～3倍。激发试验：皮下注射肾上腺素0.5mg（成人），每隔15min作血片检验一次，共2～3次，可提高疟原虫的检出率。

4.治疗试验　临床上很像疟疾，但未能查到疟原虫者，可试用氯喹（3d）作治疗试验。一般在服药后24～48h后发热被控制而未再发作者可拟诊为疟疾，但下结论时宜审慎。

（二）鉴别诊断

临床表现典型者诊断并不困难，症状不典型者应与伤寒、败血症、中毒型细菌性痢疾等鉴别。

【治疗】

（一）抗疟治疗

1.主要控制临床发作、消灭裂殖体的药物

（1）氯喹：本品是4-氨基喹啉类衍生物，是控制临床发作的最常用和最有效的药物。一般在用药24～48h后热退，48～72h血涂片原虫可转阴。常用的制剂为双磷酸氯喹（含基质60%），首剂1g，第2、3天各0.75g。

氯喹的不良反应有食欲减退、恶心、呕吐、头痛等。少数病人可出现精神症状，停药后可自行好转。老年人或心脏病患者应用时要审慎，毛地黄化后应用本品易引起心脏传导阻滞。应用氯喹肌内注射或静脉滴注更易引起传导阻滞。

（2）奎宁：为喹啉类化合物，化学结构与氯喹有近似之处，常用者为其硫酸盐（每片0.3g）或双硫酸盐（每片0.12g）。后者的剂量为第1天0.48g，每天3次，第2天0.36g，每天3次，连服7d。亦有采用0.48g，每天3次，连用4d。奎宁疗效不及氯喹，其吸收、排泄快，维持时间短，目前主要用于抗氯喹的恶性疟。

奎宁的不良反应有耳鸣、眩晕、恶心、呕吐等，少数病人可出现视力减退、紫癜等。孕妇及视神经乳头炎、有溶血现象、对奎宁过敏者忌用。

（3）青蒿素：为我国研制的一种有过氧基团的倍半萜内酯药物，系从中药青蒿（菊科植物黄花蒿）中提取而得，是一种与已知抗疟药完全不同的新型化合物。对抗氯喹的恶性疟有效，对各种疟原虫红细胞内期无性体均有显著的作用。临床治疗奏效迅速，但其半减期短，作用不持久，治疗后复燃率较高。青蒿素片剂首剂1g，第2、3天各0.5g。其衍生物蒿甲醚更具高效，第1天160mg（肌内注射），第2～5天各80mg。

（4）磷酸咯萘啶（疟乃停）：为苯骈萘啶类药物。对恶性疟和间日疟红细胞内期裂殖体均有杀灭作用，与氯喹无交叉耐药性。少数患者出现恶心、腹痛及腹泻等胃肠道反应，但均较轻微。

（5）甲氟喹：4-喹啉甲醇类，在体内半减期为6～23d，平均14d，有效浓度可维持30d或

更长。不良作用少，主要用于感染耐药恶性疟的孕妇，以及不能耐受磺胺药及砜类药物的病人。500～1 000mg，一次或分两次口服。

近年来，非甲醇类新抗疟药卤泛曲林已应用于临床，主要作用于红细胞内期裂殖体。推荐剂量疗程为500mg，每6h 1次，共3d，或8mg/kg，每6h 1次，共3d。动物实验中有致胎毒，孕妇忌用。不良作用较轻。我国创制的芳、杂环甲醇类新抗疟药本芴醇也已用于云南现场，本品与亚油酸制成丸剂，每丸含本芴醇50mg，临床应用第1天服0.8g(16丸)，第2～6天每日服0.4g，总量2.8g，不良反应为恶心、呕吐、唾液过多等，目前尚在继续研究中。

(6)喹哌和羟基喹哌：4-氨基喹啉类，其作用与氯喹相似。口服吸收后储存于肝脏，作用持久，用于耐氯喹疟疾的治疗。

(7)磺胺类与甲氧苄啶：对各种疟原虫红细胞内期裂殖体有一定作用，但不如氯喹强，通常不用以控制发作。磺胺与甲氧苄啶或乙胺嘧啶合用可治疗耐氯喹的恶性疟。

2. 主要用于防止复发和传播的药物　伯氨喹是8-氨基喹啉类衍生物，能杀灭肝细胞内红细胞外期的疟原虫以防止复发。能杀灭各种疟原虫的配子体以防止其传播。对红细胞内期裂殖体作用差，不能单独用来控制发作。不良反应有头晕、恶心、呕吐与腹痛等，偶可发生急性溶血反应与紫绀。先天性G-6PD缺乏者服用伯氨喹后可发生急性血管内溶血。

3. 主要用于预防的药物　乙胺嘧啶能杀灭各种疟原虫的红细胞外期原虫，为较好的预防药。口服吸收完全，排泄较慢，作用持久。口服25mg有效期可维持1周以上。本品对红细胞内期未成熟的裂殖体有抑制作用，但对已成熟的裂殖体无效，故控制发作的效果较慢。含有乙胺嘧啶的血液被按蚊吸收后，可抑制配子体在蚊体内的生长发育而有防止传播作用。不良反应有头晕、恶心、呕吐等。

(二) 一般病例(单纯急性感染)的治疗

同一种抗疟药的治疗效果可因疟原虫种类、病人免疫状态以及有无并发症等而有很大差别。但在无严重合并症的单纯急性感染，不论间日疟或恶性病例，适当选用抗疟药物，一般均可安全而迅速地控制发作。为求达到根治间日疟的目的，临床上常采用联合治疗，一般以氯喹与伯氨喹合用(表6-1)。氯喹与伯氨喹合用为首选。奎宁可致流产，故孕妇不宜应用，以采用氯喹、磷酸咯萘啶为妥。为防止妊娠期产生变性血红蛋白症或溶血反应，伯氨喹可在产后服用。输血疟疾单独应用氯喹、奎宁或磷酸咯萘啶等杀灭裂殖体的药物可达到治愈目的。

**表6-1　疟疾现症病人合并疗法**

| 药物名称 | 剂　型 | 每疗程总剂量 | 用　法 |
|---|---|---|---|
| 磷酸氯喹 | 每片含基质0.15g | 1.2g | 第1天顿服氯喹4片，第2、3天每日顿服3片 |
| + | | | |
| 磷酸伯氨喹 | 每片含基质7.5mg | 180mg | 每天顿服3片，连服8d |
| 奎宁 | 每片含双硫酸盐0.12g | 4.32g | 每天3次，每次3片，连服4d |
| + | | | |
| 磷酸伯氨喹 | 每片含基质7.5mg | 180mg | 每天顿服3片，连服8d |
| 磷酸咯萘啶 | 每片含基质100mg | 1.2g | 第1天，每次4片，每日2次，第2、3天每天4片，顿服 |
| + | | | |
| 磷酸伯氨喹 | 每片含基质7.5mg | 180mg | 每天3片，连服8d |

(三) 凶险型疟疾的治疗

对疟疾患者如能早期诊断与治疗（及时抑制裂殖体的繁殖），则凶险型很少发生，一旦发生应积极抢救。

1. 抗疟药物的应用：

（1）磷酸咯萘啶：静脉滴注每次为 3～6mg/kg，用生理盐水或葡萄糖水 250～500ml 稀释，成人滴速每分钟 60～80 滴，儿童酌减。肌内注射每次 2mg/kg，4～6h 后可重复用药。一般情况下 4～6mg/kg 即可奏效，但为了加强其杀虫作用，可连续给药 2～3d。

（2）青蒿素：青蒿素水混悬剂，每毫升含 100mg，首剂肌内注射 600mg，第 2～3 天各 300mg。蒿甲醚油剂每毫升含蒿甲醚 80mg，首次 160mg，肌内注射，第 2～5 天各 80mg。青蒿酯为粉针剂，加碳酸氢钠液后，成为青蒿酯钠。作用迅速，但半减期仅 30min，用于静脉注射，剂量为 1.2mg/kg（7 岁以下 1.5mg/kg）。首剂注射后 4、24、48h 各注射 1 次，首剂可加倍，3d 为一疗程，总剂量 240～300mg。使用时将青蒿酯 60mg 加入 5%碳酸氢钠 0.6ml 中，摇匀后约 2min，待完全溶解后加 5%葡萄糖盐水 5.4ml，使每毫升含青蒿酯钠 10mg，按所需药液作缓慢静脉注射。用青蒿素类制剂治疗疟疾的凶险发作，疗程完毕后需改用其他抗疟药治疗，以防近期内复燃。

2. 肾上腺皮质激素　可减轻毛细血管的渗透性并抑制炎症，具有降温、解毒、抗脑水肿的作用，对凶险型疟疾有一定效果。可采用氢化可的松每天 100～300mg 静脉滴注，或地塞米松 20mg 静脉注射，分次给予。亦可应用泼尼松龙（强的松龙）。

3. 其他　有明显脑水肿者可用脱水剂，有抽搐时可用抗惊药物。过高热者用物理降温，务必迅速将体温控制在 38℃以下。发生呼吸衰竭、心力衰竭、休克、酸中毒、肾功能衰竭者必须积极予以相应处理。贫血者应输血。注意水、盐平衡。

*（四）耐药性疟疾的治疗*

某些地区疟原虫对氯喹和乙胺嘧啶有耐药性，尤以恶性疟为多。耐药性的产生可能与大规模长期预防性服药和用量不足有关，在抗疟治疗中应予充分重视。几种药物配合应用为治疗原则，一般可用：

1. 奎宁配伍乙胺嘧啶　对耐氯喹原虫的作用显著大于奎宁单独使用。双硫酸奎宁 0.24g，每天 3 次，共 10～14d；乙胺嘧啶 25mg 每天 2 次，共 3d。

2. 磺胺药与甲氧苄啶合用　国内常用于抗疟的磺胺药有周效磺胺（SDM），每天用量为 0.5g，两次分服，疗程 2～3d。国内应用的“疟必清”每片含磺胺甲氧吡嗪（SMPZ）及甲氧苄啶各 0.125g。

3. 奎宁配伍四环素　双硫酸奎宁 0.24g 每天 3 次，共 3d；四环素每天 2～4g，连服 7d。二甲胺四环素每天 0.1～0.4g 或多西环素每天 0.2g 代替四环素，连服 7d，同样有效。但四环素类药物治疗疟疾易导致耐药性的产生，长期服用可引起肝脏损害和牙齿发黄，故其使用受到限制。

4. 甲氟喹　每片 250mg（基质），成人顿服 1～1.5g。在现场广泛试用中已发现恶性疟原虫对之产生抗性，因此必须防止滥用，应限于在抗氯喹恶性疟流行区使用。口服后可能出现头痛、恶心、呕吐及头昏等反应。个别出现定向力差、幻觉。精神病患者慎用。

5. 磷酸咯萘啶　每片 100mg（基质），口服总量为 1.2～1.6g（基质），分 3d 服。本品与氯喹无交叉耐药性，故适用于抗氯喹的恶性疟治疗。

6. 青蒿素　每片 100mg，口服成人首次 1g，6～8h 后 0.5g，第 2、3 天各服 0.5g。

7. 喹哌和磷酸羟基喹哌　喹哌每片 300mg(基质)，首次顿服 600mg(基质)，8～12h 后 300～600mg(基质)，总剂量为 900～1 200mg(基质)。磷酸羟基喹哌成人剂量为 1.5g(基质)。必须指出的是喹哌有一个时期曾作为我国海南岛抗氯喹恶性疟流行区的主要治疗药物，但恶性疟原虫对喹哌已产生抗药性，可能影响本品的广泛应用。

【预防】

(一) 控制传染源

其目标是消灭人体内的疟原虫，即治愈所有疟疾现症病人与带虫者。因此，除对每个疟疾患者进行彻底抗疟治疗外，应在第 2 年春给予抗复发治疗。在疟区，定期开展群众性服药治疗，是迅速控制疟疾的主要措施。

抗复发治疗(即疟疾休止期治疗)一般采用乙胺嘧啶或氯喹与伯氨喹联合疗法(表6-2)。

**表 6-2　疟疾患者休止期根治方案**

| 药物名称 | 剂　型 | 每疗程总剂量(成人) | 用　法 |
| --- | --- | --- | --- |
| 氯　喹 | 每片含基质 0.15g | 0.6g(4 片) | 第 1 天顿服氯喹 4 片， |
| ＋ | | | |
| 伯氨喹 | 每片含基质 7.5mg | 180mg(24 片) | 伯氨喹每天 3 片，连服 8d |
| 乙胺嘧啶 | 每片含基质 6.25mg | 100mg(16 片) | 第 1、2 天每天各服乙胺嘧 |
| ＋ | | | 啶 8 片，伯氨喹每天 3 片，连 |
| 伯氨喹 | 每片含基质 7.5mg | 180mg(24 片) | 服 8d |

(二) 灭蚊

灭蚊是防疟综合措施中的主要环节。灭蚊先除幼蚊，最有效的措施是消灭按蚊孳生场所，如倒缸、填洼、疏沟、消灭积水等。此外应用化学药物杀灭幼虫和成虫亦属重要，常用的有效杀虫剂为马拉硫磷、杀螟硫磷、辛硫磷、混杀威等。室内滞留喷洒是经济、有效的防制方法，尤其采用超低容量喷洒方法，杀虫剂(如双硫磷)雾点直径为 5～15μm，可获较好效果。但近年来一些地区已发现按蚊对上述药物产生抗药性。生物防制法是利用自然天敌和制病性的寄生物消灭蚊虫。释放不育性雄蚊与雌蚊交配，产生不育后代，以达到灭种的目的称为遗传学防制，目前尚存在技术上的困难，有待深入研究。

(三) 保护易感者

1. 避免蚊虫叮咬　使用蚊帐。夜晚工作时，在皮肤暴露部位涂搽驱蚊剂，涂抹广谱驱避剂——驱蚊宁，不良反应小，驱蚊效果可持续 4～5h。

2. 预防用药　伯氨喹、乙胺嘧啶均可用于预防，但目前多应用乙胺嘧啶，每周 1 次，每次 25mg，或每 2 周 1 次，每次 50mg。服药不宜中断，离开疟区宜继续服药 1 个月。为避免产生耐药性，每 3 个月更换一次药物。哌喹亦可用于预防，成人每次 600mg(基质)，每月 1 次，可连服 4～6 个月。

3. 免疫预防　子孢子、红内期裂殖子和配子抗原制成的疫苗均有一定的效果。

近年来，由于抗疟药物的广泛应用，已出现耐药虫株，在流行病学上有重要意义。国内采用乙胺嘧啶与其他药物如磺胺药、砜类药物等合用：①抗疟片 1 号：每片含氨苯砜 100mg、乙胺嘧啶 20mg，每 7d 1 次，成人每次 1 片，连服 3 个月。急性肝炎，急、慢性肾炎，严重贫血等患者慎用。②抗疟 2 号：每片含周效磺胺 250mg，乙胺嘧啶 17.5mg，每 10～15d 服 1 次；成人每次 2 片，疗程不宜超过 3 个月。③抗疟 3 号：每片含磷酸喹哌 250mg、周效磺胺 50mg，成人

每月 1 次，每次 4 片，连服 3～4 个月；④二氨基二苯砜加乙胺嘧啶，每周前者 100mg，后者 25mg，用药可长达 1 年。

（翁心华）

## 第三节　弓形虫病

弓形虫病（toxoplasmosis）是由刚地弓形虫（*toxoplasma gondi*）引起的一种人畜共患病。其临床表现复杂，且缺乏特异性。轻者无症状，重者可引起高热，皮疹，肌、关节痛等，并常侵及眼、脑、心、肝、淋巴结等。孕妇受染后，病原可通过胎盘感染胎儿，直接影响胎儿发育，影响优生，成为人类先天性感染中最严重的疾病之一。本病与艾滋病的关系亦密切。

【病原学】

弓形虫属顶端复合物亚门、孢子纲、真球虫目，细胞内寄生性原虫。其生活史中有 5 种形态：即滋养体（速殖子）、包囊（可长期存活于组织内，破裂后释出缓殖子）、裂殖体、配子体和卵囊。前 3 期为无性生殖，后 2 期为有性生殖。弓形虫生活史的完成需双宿主：终宿主（猫与猫科动物）体内，上述 5 种形态俱存；中间宿主（猫科动物以外的哺乳类动物和人）体内则仅有无性生殖。卵囊由猫粪排出，被猫吞食后，在其肠中、囊内子孢子释出，侵入回肠末端粘膜上皮细胞进行裂体增殖，最后细胞破裂，裂殖子逸出，继续侵入其他细胞进行裂体增殖；部分则发育为雌雄配子体，进行配子增殖，形成卵囊，落入肠腔，随粪便排出。在适宜条件下，发育成感染期卵囊，此时如被中间宿主吞食，进入其小肠后，子孢子穿过肠壁，随血液和淋巴循环播散全身各组织细胞内以内二芽殖法进行增殖。在细胞内可形成多个虫体的集合体，称假包囊，囊内的个体即滋养体或速殖子。宿主细胞破裂后，滋养体散出再侵犯其他组织细胞，如此反复增殖。当宿主产生免疫力后，原虫增殖减慢，其外有囊壁形成，称包囊，囊内原虫称缓殖子。包囊在中间宿主体内可长期存在，呈隐性感染状态。

【流行病学】

（一）传染源

几乎所有哺乳类动物均可作为储存宿主，但以猫最为重要。急性期病人的尿、粪、唾液和痰内虽可有弓形虫，但因其在外界不能久存，故除孕妇可经胎盘传染给胎儿外，病人作为传染源的意义甚小。

（二）传播途径

1. 先天性弓形虫病系通过胎盘传播　孕妇在妊娠期初次感染，无论为显性或隐性，均可传染胎儿。但一般仅传染一次。

2. 后天获得性弓形虫病主要经口感染　进食被猫粪中感染性卵囊污染的食物和水，或未煮熟的含包囊和假包囊的肉类等，偶尔也可经输血和器官移植传染。实验室工作人员和尸体解剖时受伤亦可经粘膜及损伤的皮肤而感染。

（三）易感人群

饲养员、屠宰场工作人员以及医务人员等较易感染。新感染的孕妇，其胎儿感染率较高。免疫功能低下者，如接受免疫抑制剂治疗、肿瘤、器官移植和艾滋病患者等易感染本病，且多呈显性感染。

（四）流行情况

本病分布遍及全球。根据血清流行病学调查，国内弓形虫在家畜中以猫的阳性率为最高(15%～73%)，余依次为猪、狗等；人体感染的阳性率为5%～15%(平均为8.5%)，远低于某些西方国家。

【发病机制和病理】

弓形虫不同于其他细胞内寄生病原体，几乎可感染各种类型细胞。病原体侵入人体后，经血行散布全身，在宿主细胞内繁殖引起细胞死亡，产生坏死灶，其周围有强烈的炎症反应。病原体从细胞逸出，再侵犯新的细胞，如此反复不已。急性感染的后果取决于宿主的免疫状态，如患者有免疫缺陷或免疫受损，则感染持续，并可引起致命的全身播散性损害；如患者免疫功能良好，则很快形成包囊，其周围多无明显炎症反应。包囊内原虫可长期存在，一旦宿主免疫功能降低，包囊内缓殖子释出而引起症状复发。弓形虫并可作为抗原引起过敏反应，形成肉芽肿样炎症。此外，弓形虫所致的局部灶性损害，尚可引起严重继发性病变，如小血管内血栓形成、局部组织梗死，周围有出血和炎症细胞包绕，久而形成空腔或发生钙化。

【临床表现】

无论是先天性或后天获得性感染均以隐性感染为多见。临床症状多由急性感染或潜在病灶活化所致。

(一) 先天性弓形虫病

多由孕妇于妊娠期感染急性弓形虫病(常无症状)所致。其发生率和严重性与孕妇受染时间的早晚有关：妊娠早期感染者如不接受治疗，10%～25%可引起先天性感染而导致自然流产、死胎、早产和新生儿严重感染；妊娠中、后期感染的孕妇分别可引起30%～50%(其中72%～79%可无症状)和60%～65%(内89%～100%可无症状)的胎儿感染。受染孕妇如能接受治疗，则可使先天性感染的发生率降低60%左右。

多数婴儿出生时可无症状，其中部分于出生后数月或数年发生视网膜脉络膜炎、斜视、失明、癫痫、精神运动或智力迟钝等。出生时即有症状者可有下列不同组合的临床表现：视网膜脉络膜炎；脑积水或小头畸形或无脑儿、颅内钙化、伴脊柱裂、脑脊膜膨出、兔唇、腭裂；肾上腺缺如，双多囊肾；联体畸胎等；淋巴结肿大，肝、脾肿大，发热，黄疸，皮疹等。

(二) 后天获得性弓形虫病

病情轻重不一，从亚临床至暴发性感染不等，可为局限性或全身性。

1. 局限性感染以淋巴结炎最为多见(90%)，常累及颈或腋窝部。质韧、大小一般不超过3cm，分散无压痛，不化脓，可伴低热、头痛、咽痛、肌痛、乏力等。累及腹膜后或肠系膜淋巴结时，可有腹痛。较少见者尚有心肌炎、心包炎、肝炎、多发性肌炎、肺炎、胸膜炎、腹膜炎等，视网膜脉络膜炎极少见。

2. 全身性感染多见于免疫缺损者(如艾滋病、恶性肿瘤、淋巴瘤、器官移植等)以及实验室工作人员等，常有显著全身症状，如高热、斑丘疹、肌痛、关节痛、头痛、呕吐、谵妄等。

眼弓形虫病多数为先天性，后天所见者可能为先天潜在病灶活化所致。临床上有视力模糊、盲点、怕光、疼痛、泪溢、中心性视力缺失等，很少有全身症状。炎症消退后视力改善，但常不能恢复。可有玻璃体混浊。

【实验室检查】

(一) 病原检查

1. 直接镜检　患者血液、骨髓或脑脊液、胸腔积液、腹水、痰液、眼房水等沉淀涂片，淋巴

结活组织检查印片或组织切片，作瑞氏或姬氏染色镜检，找到滋养体或包囊可确诊，但阳性率不高。

2. 动物接种或组织培养　待检物接种小鼠，1～3周后发病时找病原体。组织(猴肾或猪肾细胞)培养可分离和鉴定弓形虫。

3. DNA杂交技术　应用$^{32}P$标记含弓形虫特异DNA序列的探针，与患者血白细胞或组织DNA进行分子杂交，显示特异性杂交条带或斑点为阳性反应。此外，国内亦已采用PCR技术诊断本病。

(二) 免疫学检查

1. 检测抗体　所用抗原主要有速殖子可溶性抗原和胞膜抗原。由于弓形虫在人体细胞内可长期存在，检测抗体一般难以区别现症感染或以往感染，可根据抗体效价的高低以及其动态变化加以判断。常用的检测方法有：

(1)染色试验(Sabin-Feldman DT)：检测IgG抗体。发病后1～2周开始阳性，3～5周达高峰，可持续数周至数年。1∶256为活动性感染，1∶1 024为急性感染。

(2)间接荧光抗体试验：检测IgM和IgG抗体。

(3)间接血凝试验。

(4)ELISA：可检测特异性IgM、IgG与IgA抗体。也可用于抗原鉴定。近年来在ELISA的基础上又衍生了多种新的测定方法，如金黄色葡萄球菌A蛋白(SPA)-ELISA；PPA-ELISA；亲和素-生物素(ABC)-ELISA；凝胶扩散(DIG)-ELISA；斑点(DOT)-ELISA以及单克隆抗体(McAb)-ELISA等更灵敏、更特异的方法。

(5)RIA：高度敏感和特异。

2. 检测抗原　用免疫学方法检测宿主细胞内的病原(速殖子或包囊)、血清及体液中的代谢或裂解产物(循环抗原)是早期诊断和确诊的可靠方法，国内外学者建立了McAb-ELISA以及单克隆抗体与多克隆抗体的夹心型ELISA检测急性患者的循环抗原，其敏感度为检出血清中0.4μg/ml的抗原。

(三) 皮内试验

以受染小鼠腹腔液或鸡胚液作抗原，可用作流行病学调查。

【诊断与鉴别诊断】

本病的临床表现复杂，确诊有赖于实验室检查。先天性弓形虫病应与TORCH综合征(风疹、巨细胞病毒感染、单纯疱疹和弓形虫病)中的其他疾病相鉴别。此外尚需与梅毒、李斯特菌或其他细菌性和感染性脑病、胎儿成红细胞增多症、败血症、传染性单核细胞增多症、淋巴结核等鉴别，主要依靠病原学和免疫学检查。

【预后】

取决于宿主的免疫状况和受累器官。严重先天性感染预后多差。后天获得性感染若能及时治疗预后良好，但如伴有免疫缺损(如艾滋病、恶性肿瘤、器官移植等)，弓形虫病易呈全身播散性，预后亦差。弓形虫眼病常反复发作。

【治疗】

(一) 病原治疗

用于治疗本病的药物多数对滋养体有较强的活性，对包囊除阿齐霉素和atovaquone可能有一定作用外，余均无效。

1. 乙胺嘧啶和磺胺嘧啶　两者联合对弓形虫有协同作用。前者成人剂量为第1天100mg 2次分服，继以每天1mg/kg(50mg为限)；幼儿每天2mg/kg，新生儿可隔3～4d服药1次。同时合用亚叶酸10～20mg/d。磺胺嘧啶成人剂量为4～6g/d，婴儿每天100～150mg/kg，分4次服。疗程：免疫功能正常的急性感染者为1个月，免疫功能缺陷者宜适当延长，伴艾滋病的患者宜给予维持量长期服用。复方磺胺甲噁唑可取代磺胺嘧啶。乙胺嘧啶尚可和克林霉素合用，后者的剂量为成人0.6g，每6h 1次，口服或静脉注射。

2. 螺旋霉素　成人2～3g/d，儿童50～100mg/kg，分4次服。适用于孕妇和眼部弓形虫病患者，如病变涉及视网膜斑和视神经乳头时可加用短程肾上腺皮质激素。

3. 阿齐霉素　首剂500mg，第2～5天各250mg，共1 500mg为一疗程。

4. 双氢青蒿素　成人40mg，每日2次，共6d，间隔5～7d后重复一疗程。

5. 其他　卡拉霉素、氨苯砜(300mg/d)、罗红霉素等与乙胺嘧啶联合曾试用于伴艾滋病的弓形虫脑炎患者，取得一定疗效。此外，卡拉霉素＋磺胺嘧啶或米诺霉素、戊烷脒等对实验动物感染有满意疗效，对人体感染的作用尚有待确定。

（二）支持治疗

可给予重组γ-干扰素、IL-2或LAK细胞等。弓形虫脑炎可用肾上腺皮质激素。

【预防】

（一）控制传染源

控制病猫。妊娠初期感染者应作人工流产，中、后期感染者应予治疗。献血员及器官移植供者中血清抗体阳性者不宜采用。

（二）切断传播途径

加强卫生宣教。勿与猫、狗等密切接触，防止其粪污染食物、饮用水和饲料。不吃生乳或半生不熟的肉类和生蛋等。

（徐肇玥）

## 第四节　肺孢子虫病

肺孢子虫病(pneumocystosis)是由卡氏肺孢子虫(*pneumocystis carinii*)引起的呼吸系统机会感染。虫体寄生在肺泡内，成簇粘附于肺泡上皮上，在健康宿主体内并不引起症状，而在营养不良、虚弱的早产儿或免疫缺陷患者则可引起肺炎(pneumocystis carinii pneumonia, PCP)。PCP是艾滋病患者最常见的机会感染和致死原因，其临床特征为发热、干咳、呼吸急促、呼吸困难、鼻翼扇动和紫绀等。症状呈进行性加重，经特效治疗后可迅速恢复。

【病原学】

卡氏肺孢子虫在生物分类学上的归属尚未定论。一般认为属原虫、孢子虫纲；但近年来有学者根据分子遗传学资料，发现其核苷酸序列与真菌者部分相似，因而认为应归属真菌。大多数学者则支持原虫学说。

卡氏肺孢子虫主要有两种形态，即包囊和滋养体。包囊前期为两者之间的中间形，其形态学特征欠清。包囊呈圆形或椭圆形，直径4～6μm，囊壁厚100～150nm，银染色时呈棕黑色，甲苯胺蓝染成紫蓝色。成熟后，囊内胞质被吸收，内含8个囊内小体，大小为1～1.5μm，多形性，膜薄，单核。包囊破裂后，囊内小体释出，发育为滋养体。滋养体不着色，以二分裂法

繁殖。严重感染者肺内常有大量滋养体，而包囊较少。包囊是确诊的重要依据。

【流行病学】

卡氏肺孢子虫广泛存在于人和某些哺乳类动物（如鼠、兔、狗、猪等）肺组织内。血清流行病学调查显示多数健康儿童幼年都已接触原虫，2/3 以上可检得 IgG 抗体。与病人接触的医务人员中 7%～15%抗体效价升高。病人和隐性感染者为本病传染源，主要通过空气飞沫传播。健康人感染后一般不发病。

本病呈世界性分布，感染者无性别、年龄、种族、地区等差别。

【发病机制和病理】

健康人感染后多呈隐性感染，在以下情况下可引起显性感染：①早产儿或营养不良的乳幼儿多在出生后 10～24 周内发病；②先天性免疫缺陷，包括体液免疫、细胞免疫或两者兼有；③获得性免疫缺陷，多见于艾滋病、白血病、淋巴瘤和其他恶性肿瘤、结缔组织病或器官移植而长期接受肾上腺皮质激素、细胞毒药或放射治疗等，均可造成机体免疫功能低下，而诱发 PCP。

肺孢子虫致病力低，生长繁殖缓慢，在人体肺泡 I 型上皮细胞表面粘附寄生，呈潜在性感染。当宿主免疫功能降低时，潜伏的原虫大量繁殖，直接损害上皮细胞，阻碍气体交换。肺体积增大，呈肝样变。典型组织学改变为肺泡间隙细胞浸润，在乳幼儿以浆细胞为主，儿童与成人则以淋巴细胞为主，可见巨噬细胞和嗜酸性粒细胞。如无继发细菌感染，很少有中性粒细胞浸润。肺泡间隙上皮细胞增生、增厚，部分脱落，可有透明膜形成、间隙纤维化和水肿等。肺泡腔扩大，其内充满泡沫样蜂窝状嗜伊红物质，内含虫体及其崩解物和脱落上皮细胞等。

病理生理变化有低氧血症、肺泡—动脉血氧梯度增加、呼吸性碱中毒；弥散力减损，提示肺泡-毛细血管阻滞；肺顺应性改变，肺活量降低。以上变化可能与肺表面活性物质（PS）异常有关。支气管肺泡灌洗液（BALF）分析显示表面活性物质磷脂组分降低而蛋白质增高。动物试验示原虫抑制 PS 磷脂的分泌。

【临床表现】

潜伏期多数为 1～2 个月。临床上有两种类型：

（一）流行型或婴幼儿型

二次大战期间，孤儿院曾发生流行。起病较隐袭，有厌食、消瘦、腹泻、低热，数周后才出现呼吸道症状：呼吸增快、困难，进行性加重，干咳，肺部体征很少，病程 10 余日至 2 个月不等，患儿多死于呼吸衰竭。

（二）散发型

多见于有免疫缺陷的儿童或成人。起病常急，有发热、干咳、速脉、鼻翼扇动、呼吸急促及紫绀，可有胸痛，阳性体征少。起病 1 周后 X 线摄片显示双侧弥漫性条索状或斑点颗粒状阴影，从肺门向外周扩散，其后融合成结节，呈云雾状，偶有少量胸腔积液。血白细胞计数正常或稍高，嗜酸性粒细胞计数增高。有明显低氧血症，动脉血二氧化碳分压正常或低下。如不治疗，几乎 100%死于呼吸衰竭或死于其他感染性并发症。

肺外肺孢子虫病在艾滋病发现前甚为少见。近 10 余年来肺外肺孢子虫病已引起重视，其发生率为 1%～3%。病原可经血液、淋巴循环播散至淋巴结、肝、脾、骨髓、视网膜、皮肤等。

【诊断与鉴别诊断】

诊断依据:①免疫缺陷的患者。如出现发热、干咳、进行性呼吸困难,胸部X线检查符合间质性肺炎时,应高度怀疑本病。②确诊有赖于病原的检出。痰液或气管分泌物涂片原虫的检出率低。吸入含3%氯化钠液的喷雾5~15min,后尽力咳嗽,收集痰液,可提高病原检出率。BALF沉渣涂片的阳性率可达85%~90%。近年来开展经皮穿刺吸引和纤维支气管镜肺活检,阳性率可达90%以上。开胸肺活组织检查易引起出血、气胸等并发症,已基本勿用。收集的BALF或纤维支气管镜刷检物沉渣涂片和活组织检查标本找肺孢子虫包囊。传统检查方法采用银染色、亚甲胺蓝染色及姬氏染色等,均非特异性,有时难以与酵母菌、组织细胞及组织碎片等区分。近年来国内学者研制成抗卡氏肺孢子虫单克隆抗体,进行免疫组织化学染色,提高了诊断的灵敏性、特异性强,结果更为清晰、易于判断。③免疫学检查:有对流免疫电泳检测抗原,ELISA、间接荧光抗体试验、免疫印迹试验等检测血清中抗体等,尚不能常规用于临床。隐性感染抗体阳性率亦可相当高,给检测结果的评价增加复杂化。

本病需与粟粒性结核、真菌病、CMV感染以及细菌性支气管肺炎等鉴别。

【治疗】

(一)对症及支持治疗

患者应卧床休息,给予吸氧,改善通气,注意水和电解质平衡,停用免疫抑制剂。动脉血氧分压过低时,应作人工辅助呼吸,重症呼吸衰竭者应给予监护。

(二)病原治疗

1.复方磺胺甲噁唑　剂量为每天甲氧苄啶20mg/kg、磺胺甲噁唑100mg/kg,分4次服,共2~3周。艾滋病患者应用本品反应较大,以用喷他脒(戊烷脒)为宜。

2.喷他脒(戊烷脒)　剂量为4mg/kg,每天肌内注射1次,共14~21d。不良反应有注射局部疼痛、红肿、硬结等,用较大剂量可产生肾脏与胰腺损害。喷他脒(戊烷脒)气溶疗法可提高肺组织浓度而减少药物全身吸收,剂量为300mg,每月1次,主要副作用为咳嗽和支气管痉挛。

3.克林霉素与伯氨喹　剂量为前者450~900mg口服或静脉注射,6~8h 1次;后者15mg/d。3周为一疗程。适用于对前两种药物均无效的患者。主要不良反应为皮疹,严重者可有发热、中性粒细胞减少、高铁血红蛋白血症等。

4.其他　氨苯砜100mg/d,与甲氧苄啶合用的疗效与复方磺胺甲噁唑相仿,毒性则较低。氨苯砜的主要不良反应为高铁血红蛋白血症、皮疹、发热、恶心、呕吐;有G-6PD缺乏症者可出现溶血。三甲曲沙为甲氨蝶呤的脂溶性衍生物,对卡氏肺孢子虫双氢叶酸脱氢酶具非常强力的抑制作用,剂量为每天45mg/m²(成人)。主要不良反应为骨髓抑制,可同时应用亚叶酸20mg/m²,每6h 1次。其他不良反应尚有皮疹、肝功能损害等。

【预防】

患者应作呼吸道隔离,避免与免疫缺陷或接受免疫抑制药物治疗者接触。对易感者可预防应用:①复方磺胺甲噁唑,剂量为每天甲氧苄啶5mg/kg、磺胺甲噁唑25mg/kg,分2次服,每周服3d。②喷他脒(戊烷脒)气雾给药每月300mg。③氨苯砜50~200mg/d,共1周,单独应用或与双氢叶酸脱氢酶抑制剂合用。氨苯砜亦可与乙胺嘧啶合用。

(徐肇玥)

## 第五节　日本血吸虫病

血吸虫病(schistosomiasis)是血吸虫(*schistosoma*)寄生于人体静脉系统所引起的疾病。人体由于接触含尾蚴的疫水而感染。其基本病理变化是沉积于组织内的虫卵所诱发的虫卵肉芽肿；临床表现复杂多样，随虫种、病期及虫卵沉积部位不同而异。吡喹酮是安全、有效的抗血吸虫药物。

寄生于人体的血吸虫主要有日本血吸虫(*schistosoma japonicum*)、埃及血吸虫(*schistosoma hematobium*)和曼氏血吸虫(*schistosoma mansoni*)3种。血吸虫病流行于亚洲、非洲及南美洲和中东等广大地区。据世界卫生组织估计，全世界现有2～3亿人口感染了一种或一种以上血吸虫。流行于我国的是日本血吸虫病。此病在我国曾流行猖獗，危害严重。据解放初期调查，全国约有1亿人口受到血吸虫感染的威胁，累计有1 200余万病人，分布于长江流域及其以南12个省、市、自治区广大农村和山区。自建国以来，经过数十年的艰苦奋斗，防治血吸虫病的工作取得了举世瞩目的成就。在大部分流行地区，本病的流行已得到控制，国内已有4省(自治区)1市的200多个县基本消灭了血吸虫病。

【病原学】

日本血吸虫的生活史包括成虫、虫卵、毛蚴、尾蚴和童虫5个发育阶段。

1. 成虫　雌雄异体，雄虫粗短，雌虫细长。雌虫常居留于雄虫的抱雌沟内，两者合抱一起寄生于人体门静脉系统。

成虫所需要的营养物质来自宿主红细胞的血红蛋白以及宿主血流中的游离氨基酸和糖。成虫在人体内一般存活5～10年，长者可达20～30年以上。成虫体表覆盖有宿主抗原，可逃避宿主的免疫攻击。雌虫成熟后，逆行至肠系膜下静脉的末梢血管内产卵。一条日本血吸虫雌虫每天可产卵1 000～3 000个，其中50%的虫卵成堆地沉积于结肠壁组织内，10%以上沉积于小肠，23%进入肝脏，仅16%进入肠腔随粪便排出体外。

2. 虫卵　日本血吸虫虫卵呈球形，无侧棘或尾刺。虫卵自产下至发育成熟约需11d，内含活动的毛蚴。虫卵自成熟至死亡历时10～11d，故虫卵在组织内寿命常为21d。虫卵内毛蚴死后，其结构逐渐变性崩解，轮廓模糊不清，透光度减弱，成为“黑卵”，最后钙化。由虫卵制成的多种抗原制剂已被用于血吸虫病的免疫学诊断。虫卵抗原的某些组分正在深入研究中，将有助于加深对血吸虫病发病机制的理解。

3. 毛蚴　进入水中的虫卵在适宜温度下孵出毛蚴。毛蚴钻入其中间宿主(钉螺)体内，经母胞蚴和子胞蚴等发育阶段成为尾蚴。一条毛蚴可衍生出数千条尾蚴，每只感染钉螺体内可产生数万条尾蚴。

4. 尾蚴　系血吸虫的传染性蚴。常浮游于水面，一般存活2～3d。如遇终宿主，则钻入宿主皮内，脱去体表皮层和尾部，发育为童虫。

5. 童虫　尾蚴钻入宿主皮肤后，脱去体部皮层和尾部，再形成新的皮层，发育为童虫。童虫侵入血流移行至肺部，然后随血循环至门静脉，并在该处发育成熟为成虫，最后雌雄合抱，逆行至肠系膜末梢血管内产卵，完成并重复其生活史。

【流行病学】

日本血吸虫病流行于我国、菲律宾、印度尼西亚、日本等远东地区。70年代初从我国湖

南长沙和湖北江陵两地出土的西汉古尸中发现日本血吸虫虫卵，表明日本血吸虫在我国存在至少有 2 500 年以上的历史。至解放初期，我国长江流域及其以南的广大农村与山区均有血吸虫病流行。台湾省只有动物感染的报道。

（一）传染源

除病人外，多种家畜和野生哺乳动物如牛、猪、狗、猫、羊、兔、鼠类等亦可传播血吸虫病，其中以牛最为重要。

（二）传播途径

含虫卵的粪便入水，钉螺孳生以及接触疫水是本病流行的 3 个主要环节。血吸虫病的流行范围与钉螺分布地区基本一致，但某些地区亦存在"有螺无病"现象。流行区居民感染率和感染程度取决于钉螺和感染性钉螺密度及疫水接触的机会。

（三）人群易感性

任何年龄、性别、职业的人群均可受染，流行区的渔民、农民，尤以 15～30 岁的青壮年因反复接触疫水而感染率较高。

（四）流行区类型

根据地形、地貌、钉螺生态和流行特点，我国血吸虫病流行类型可归纳为：

1. 水网型　主要分布于长江三角洲平原地区，包括上海市郊各县和江、浙附近地区。此地区面积虽然不大，但河道众多，人口稠密。钉螺沿河道分布，河水易被含虫卵的粪便污染，居民因河边生产或生活接触疫水而感染。故虽有螺面积不大，但病人数却占全国总病人数的 1/3。建国后，经过连年采用各种防治措施，该地区已基本消灭了血吸虫病。

2. 湖沼型　分布于湖南、湖北、江西、安徽及江苏等省的长江中下游及其所属湖泊的沿岸地区，这些地区的水位随季节变化而涨落，河流两岸和湖泊周围芦苇、杂草丛生。钉螺分布面积广泛，占全国总有螺面积的 80%左右。居民因打草、捕鱼、防汛、抢收或下湖洗澡而感染，易发生急性血吸虫病。该地区病人数亦多，占全国总病人数的 43%左右。耕牛在湖沼地区放牧，易被感染而成为重要传染源。近年来，控制该地区血吸虫病流行已成为防治工作中的重要课题。

3. 山丘型　分布于除上海市外的各流行区，其中福建、广东、广西、四川、云南等省、自治区属完全或接近完全的山丘型流行区。该地区的河沟常依山峰为界各自成为独立水系，钉螺沿水系呈点状分布。该地区有螺面积不大，急性血吸虫病很少，晚期患者也不如前两型地区多见。在人迹罕见之处，自然感染的野生动物构成自然疫源地。

【发病机制与病理】

（一）发病机制

在血吸虫感染全过程中，在来自各发育阶段如尾蚴、童虫、成虫和虫卵抗原刺激下，宿主发生一系列免疫应答并诱发相应的病理变化。

1. 尾蚴皮炎　尾蚴钻进皮肤后数小时至 2～3d 内，侵入部位真皮内，毛细血管扩张充血，伴出血、水肿及中性粒细胞与嗜酸性粒细胞浸润，局部皮肤出现红色小丘疹，称为"尾蚴皮炎"，可能系通过 IgE—肥大细胞—组胺释放机制所致。

2. 童虫所致病变　在移行过程中，童虫可穿透毛细血管壁，造成肺部及其他组织的一过性浸润，从而引起咳嗽、痰中带血、全身不适等。此种血管炎症性病变与童虫毒素、代谢产物或死后所分解的蛋白引起的过敏反应有关。

3.成虫所致病变　成虫可引起寄居部位的血管损害，如静脉炎和静脉周围炎，但病变多轻微。

4.虫卵肉芽肿　虫卵所引起的虫卵肉芽肿是本病的基本病理变化。沉积于组织内的虫卵，其可溶性抗原成分(SEA)通过卵壳上的超微孔渗透到周围组织内，致敏 T 细胞促使其分泌各种淋巴因子，吸引巨噬细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞等聚集于虫卵周围，形成虫卵肉芽肿。急性期肉芽肿易液化而出现脓肿样损害，故又称为嗜酸性脓肿。在肉芽肿周围，常可见嗜酸性辐射状棒状物(Hoeplli 现象)，此系抗原、抗体形成的免疫复合物。随着病程演化，新生肉芽组织逐渐向肉芽肿内部生长，出现了向肉芽肿中央作垂直排列的类上皮细胞层。随着虫卵内毛蚴死亡，停止分泌抗原物质及虫卵本身裂解与钙化，包绕虫卵周围的细胞渐转变为类上皮细胞、异物巨细胞和淋巴细胞，类似结核结节，因此又将此时期的虫卵肉芽肿称为假结核结节。最后，类上皮细胞转变为成纤维细胞，合成胶原纤维，以致结节纤维化。有实验表明虫卵抗原所诱发的宿主迟发型超敏反应与抗原一抗体免疫复合物所介导的Ⅲ型变态反应，在日本血吸虫病的免疫发病机制中起着非常重要的作用。

5.急性血吸虫病　急性血吸虫病的全身表现类似血清病反应，于患者血清中也曾检出由 SEA 及其相应抗体形成的循环免疫复合物，提示Ⅲ型变态反应参与了急性血吸虫病的发病。

随着病程进展，宿主免疫系统逐渐调节其反应，并产生免疫力。然而此种免疫是部分的、不完全的，属带虫免疫，即已寄生于宿主静脉内的成虫不受影响，而对再感染具一定保护作用。

（二）病理变化

主要受累脏器的病理变化：由于日本血吸虫寄居于门静脉系统内，故受累脏器以结肠和肝脏为主。偶然，成虫可异位寄生或虫卵进入全身其他器官组织而产生异位损害。

1.肠　病变多限于肠系膜下静脉和痔上静脉分布范围的结肠，尤以乙状结肠和直肠最为显著，小肠病变鲜见。虫卵沉积于肠壁的粘膜和粘膜下层，但主要在粘膜下层。由于反复感染和成虫不断产卵，肠壁反复发生急性炎症改变和纤维化，导致肠壁增厚变硬，粘膜粗糙不平，部分粘膜萎缩，部分粘膜增殖并形成息肉。在慢性病变中间杂以黄褐色颗粒、溃疡等急性期病理改变。有关血吸虫肠病变与结肠癌的关系已被引起注意。阑尾组织亦常可由于上述病变诱发急性细菌性阑尾炎。

2.肝脏　感染早期大量虫卵随门静脉血流抵达肝脏，沉积于门静脉的小分支内，在汇管区引起虫卵肉芽肿变化，并伴有肝血窦充血、狄氏腔扩大及充满浆液，肝细胞变性和小灶坏死。当虫卵反复大量沉积于肝脏时，可引起胶原纤维大量堆积，从而导致肝纤维化。血吸虫病性肝纤维化具有下述特点：①由于虫卵主要沉积于汇管区面积较大的门静脉分支内，引起这些部位静脉管腔阻塞及血管周围纤维化，从而导致门静脉阻塞。此种阻塞发生于肝血窦之前，故称为“窦前阻塞”，由其所引起的门静脉高压较其他肝硬化更为显著。②肝细胞变性坏死多不严重，肝小叶结构未遭受严重破坏；肝细胞再生不显著，并发原发性肝癌者极少见。晚期患者的肝脏体积缩小，表面凹凸不平，结节较大，呈地图状，此与门脉性肝硬化的小颗粒状肝表面迥然不同。

3.脾　主要为门静脉高压引起的继发性改变，即淤血性脾肿大，很少发现有虫卵沉积。

4.异位损害　主要是由于重度感染时大量虫卵泛滥，逸出门静脉系统以外，沉积于其他

组织、脏器而引起。脑和肺的异位损害较多见。脑部病变多见于顶叶皮质部，局部有虫卵肉芽肿，脑组织水肿、出血、灶性软化及胶质细胞增生等病理改变，但从未在脑组织中发现成虫。肺内亦可出现虫卵肉芽肿。血吸虫虫卵偶可沉积于胃、肠系膜及其淋巴结、胰和胆囊，极少见于心脏、皮肤和生殖系统。

【临床表现】

血吸虫病的临床表现复杂多样，随感染轻重、病期早晚、虫卵沉积部位与人体反应不同而异。依其病程发展过程和主要临床表现，可分为急性、慢性、晚期血吸虫病与异位损害。

（一）急性血吸虫病

见于夏、秋季，多发生于缺乏免疫力的初次感染者，但慢性血吸虫病患者感染大量尾蚴后亦可发病。患者多有明确疫水接触日期，潜伏期 23～73d，平均 1 个月左右。接触疫水后 1～2d，70％患者中出现尾蚴皮炎，数日内自行消退。发热和血清病样反应是本病突出的临床表现，此外尚有肝、脾肿大，腹部和肺部症状。

1. 发热　患者均有发热，发热的高低、持续期限和热型及伴随全身反应视感染轻重而异。大多数患者的体温在 38～40℃，以间歇热和弛张热为多见，一般不伴有明显毒血症症状。重症患者则可有神志意识改变、舒张期奔马律及腹胀等。按热度高低和毒血症轻重，可将急性血吸虫病分为轻、中、重 3 型。热程短者约 2 周，长者可迁延数月，一般多在 1 个月左右。

2. 血清病样表现　有荨麻疹、全身浅表淋巴结肿大，偶有出血性紫癜、支气管哮喘等。血白细胞数增高，在$(10～30)\times10^9/L$。其中嗜酸性粒细胞数增多尤为显著，90％患者的嗜酸性粒细胞在 0.1 以上。嗜酸性粒细胞明显增多具一定诊断价值，但个别重症病例反而减少甚至为零。在 2/3 患者中可检出由 SEA 及相应抗体形成的循环免疫复合物。

3. 肝、脾肿大　90％以上患者肝脏肿大，伴压痛，尤以左叶为显著。由于肝细胞受损较轻，故黄疸甚为少见。半数以上患者脾脏轻度肿大。

4. 腹部症状　半数以上患者有腹痛、腹泻，腹泻次数一般每天 3～5 次，大便初为水样，10％患者可排脓血便。少数患者腹部有压痛、柔韧感，甚至有少量腹水，易误为结核性腹膜炎。

5. 肺部症状　半数以上患者有轻度咳嗽，但痰少且很少带血。肺部体征常不明显，仅有少许干、湿啰音。X 线胸片可见肺纹理增多，散在性点状浸润，此种改变多于发病后月余才出现，但可持续 3～6 个月。

6. 其他　若有心肌损害，心电图可见低电压、T 波平坦或倒置，Q-T 间期延长等表现。个别重症患者可出现重度贫血、极度消瘦、恶液质或浮肿。如有脑部异位损害，可出现相应症状与体征。

（二）慢性血吸虫病

流行区居民自幼与河水接触，小量反复感染，大多数表现为慢性血吸虫病。慢性血吸虫病一般分为无症状和有症状两类。

1. 无症状类　流行区所见患者多属此类，常于血吸虫病普查、常规体格检查或因其他疾病就医时发现。少数患者可有轻度肝、脾肿大，但无明显症状。

2. 有症状类　最常见症状为慢性腹泻或慢性痢疾。轻者每天排便 2～3 次，偶尔带有少量血丝和粘液；重者似急性细菌性痢疾，腹泻时轻时重，时愈时发。部分患者肝、脾不同程度

肿大,未经治疗者可发展为肝纤维化。某些患者由于虫卵沉积于大网膜、肠系膜及腹膜后淋巴结,形成肉芽肿及纤维化,因此腹部可触及质硬而又固定的大小不等痞块。

(三)晚期血吸虫病

主要指血吸虫病肝纤维化而言。临床表现因感染轻重、病程长短和有无并发症而不同。病程一般多在5～15年以上。疾病初期仅有肝、脾肿大,后渐出现显著门静脉高压征群及不同程度的肝功能失代偿。儿童患者常有严重生长发育障碍。根据主要受累脏器的不同,晚期血吸虫病可分为巨脾、腹水、结肠增殖和侏儒4型,也可合并存在。

1.巨脾型　患者除一般肝硬化表现外,脾显著肿大是其突出临床表现。肿大脾常超过脐平线,且伴脾功能亢进。脾肿大程度与门脉高压程度并不一致。本型患者肝功能可处在代偿期,一般情况尚可,多数患者尚保存部分劳动力。

2.腹水型　腹水是本型患者的突出临床表现。患者腹胀,腹部膨隆似蛙腹,四肢细小。少数患者伴有黄疸,中量以上腹水者常伴有低蛋白血症。有高度顽固性腹水者的预后较差。

3.结肠增殖型　此型患者的肠道症状突出,常有腹痛、腹泻、便秘或腹泻与便秘交替。少数患者出现肠梗阻或腹部可触及痞块与条索状物。钡剂灌肠X线检查或结肠镜检查显示肠腔强直狭小,肠壁溃疡、息肉等病变。

4.侏儒型　儿童期反复感染血吸虫后,可严重影响生长发育,尤以垂体前叶和性腺功能减退最为明显。血吸虫病侏儒属垂体性侏儒,患者身材矮小,面容苍老,性器官发育不全,第二性征缺如,但智力接近正常。骨骼X线检查呈生长成熟延缓。经有效杀虫治疗后,大部分患者的垂体功能可恢复,此型现已少见。

(四)异位损害

1.肺异位损害　常为急性血吸虫病表现之一,是异位损害中最多见的一种。

2.脑异位损害　发病率为1.74%～4.29%,多见于青壮年,且常发生于急性期,晚期患者一般少有脑部异位损害。病变多位于大脑顶叶、颞叶和枕叶,临床上可分为急性与慢性两型:急性型发作类似脑膜脑炎,慢性型多见于慢性早期患者,以局限性癫痫为多见,伴有头痛、恶心、偏瘫等,易被误为脑瘤。此型患者的内脏病变一般不显著,极少伴有肝纤维化,且大多数患者接受有效病原学治疗后可获痊愈。一般不需手术治疗,也很少有神经系统后遗症。

3.其他　血吸虫成虫或虫卵偶可见于皮肤、阴囊、子宫、心包等处而引起相应临床表现,需通过活组织检查才能明确诊断。

【并发症】

并发症多见于慢性与晚期患者。常见并发症有:

(一)上消化道出血

大多数晚期患者有食道下段或胃底静脉曲张。发生上消化道出血者占16.5%～31.6%,表现为呕血或黑便。约半数病例有反复出血史。出血常很严重,可引起休克或诱发肝性脑病。预后与出血量及肝功能受损程度有关,出现黄疸者预后较差。

(二)肝昏迷

晚期患者并发肝昏迷者不少见,病死率极高。肝昏迷的常见诱因有消化道出血,手术与麻醉,感染,水、电解质平衡失调,含氮物质摄入过多等,有时则无明显诱因可查。前者经消除诱因和积极治疗,一般尚可复醒;后者往往是肝功能完全衰竭的表现,对各种治疗的反应极差。

(三) 结肠癌

在血吸虫肠道增殖性病变(息肉)的基础上发生癌变者并不少见,尤以 40 岁以下者,故遇有大便困难、粪便细小或便血者,应警惕并发结肠癌的可能。

(四) 感染

1. 乙型病毒性肝炎　血吸虫病患者尤以晚期患者合并病毒性肝炎较为常见。

2. 伤寒或沙门菌感染　血吸虫病并发沙门菌感染,中毒症状一般不明显,血嗜酸性粒细胞一般不低。单用抗生素效果不显著,需同时给予抗血吸虫药物才能控制病情。

3. 阑尾炎　虫卵沉积本身很少单独引起急性或慢性阑尾炎症状,但虫卵肉芽肿所致的纤维组织增生、管腔狭窄等常使急性细菌性阑尾炎恶化,易引起穿孔、阑尾脓肿或弥漫性腹膜炎等。

【实验室检查】

(一) 血象

嗜酸性粒细胞增多为本病特点之一,在急性患者中尤为显著。晚期患者常有贫血,多数属大细胞低色素性,缺铁性贫血较为少见。脾肿大伴脾功能亢进者,白细胞和血小板减少。出、凝血时间多在正常范围内,部分患者可有凝血酶原、第Ⅴ和第Ⅷ因子缺乏。少数患者的骨髓象呈增生现象,多数在偏低范围内,另有部分呈减退。

(二) 肝功能试验

急性患者血清 ALT 可轻度增高,慢性患者的肝功能大多正常。晚期患者主要为血清白蛋白减少,球蛋白增多,尤以腹水型为显著。

(三) B 型超声波显像检查

B 型超声波检查可提示肝、脾肿大程度,并显示肝表面结节,肝实质光点变化以及门静脉血管粗细等,可依据图像进行分级、分型。目前有关该方面的研究正在深入开展之中。

【诊断与鉴别诊断】

1. 流行病史　有疫水接触史是诊断本病的必要条件。患者的籍贯、职业与生活经历等有重要参考价值。

2. 临床表现

(1)急性血吸虫病:夏、秋季在流行区的发热患者如有大面积疫水暴露史、尾蚴皮炎、荨麻疹等血清病样症状,肝肿大伴压痛、腹痛、腹泻、血中嗜酸性粒细胞显著增多者应考虑本病的可能。

(2)慢性与晚期血吸虫病:对有流行区居留史,伴长期原因不明的腹痛,腹泻,便血,肝、脾肿大及青壮年新近出现癫痫发作者均应考虑本病。遇有巨脾、腹内痞块、上消化道出血、腹水、侏儒症应怀疑晚期血吸虫病的可能。流行区阑尾切除术者应常规作活组织检查。

3. 实验室诊断

(1)粪便检查:粪便内检出虫卵或孵出毛蚴是确诊本病的直接依据。常用方法有粪便沉渣浓集镜检法、粪便沉渣孵化法和粪便厚涂片透明法(Kato 虫卵计数法),可依具体情况而采用。Kato 虫卵计数法可计数每克粪便内虫卵数(EPG),实验证明当 EPG 在 4 只以上时,阳性检出率为 96%～100%,故可用于测知人群感染情况。对病程较长者,由于肠壁增厚与纤维化,虫卵进入肠腔机会减少;因此需反复多次检查才可减少漏诊。

(2)直肠粘膜活组织检查:当粪便检查多次阴性而临床上仍高度怀疑血吸虫病时可采

用。如查到虫卵而从未接受过治疗，可给予一次治疗，采用氯化三苯甲基四氮唑一茚三酮(TTC)复染或活体荧光吖啶橙染色法有助于判别死卵或活卵。

(3)血清学诊断：血清学诊断方法系建立在抗原一抗体反应基础上，既可采用已知抗原制剂检测标本中的相应抗体，亦可采用已知抗体制剂检测标本中的相应抗原。常用的检测抗体方法有皮内试验、尾蚴膜试验、环卵沉淀试验(COPT)、冻干血细胞间接血凝试验、ELISA等。除皮内试验外，各检测方法的阳性率可达90%以上。但抗体的产生受到许多因素的影响，抗体存在的时间亦可持续较久，因而抗体的检出只能是感染存在的间接依据，多不能鉴别活动性感染与既往感染。近年来开展的应用单克隆抗体与DNA重组技术，检测患者体内的循环抗原(包括成虫肠相关抗原、膜相关抗原及虫卵可溶性抗原等)，不仅特异性高、灵敏性强，且可判别感染是否继续存在，并有助于考核药物疗效。

鉴别诊断：急性血吸虫病有时需与伤寒、副伤寒、阿米巴肝脓肿、结核性腹膜炎、急腹症、粟粒性肺结核相鉴别；慢性与晚期血吸虫病则应注意与慢性细菌性痢疾、肠结核、结肠癌等和其他原因引起的肝、脾肿大及脑占位性病变等相鉴别。

【治疗】

(一)抗血吸虫药物

多种药物如锑剂、六氯对二甲苯(血防846)、呋喃丙胺、敌百虫、硝硫氰胺等曾先后用于血吸虫病的治疗，但均有一定不良反应，甚至危及患者生命。自1977年国内合成抗血吸虫新药吡喹酮后，上述药物均已被替代。

吡喹酮为一广谱抗蠕虫药，口服吸收后易从肠道吸收，2h左右血浓度达高峰，体内分布以肝浓度最高，主要在肝内代谢转化，代谢产物无杀虫作用，肝脏对吡喹酮有很强的首次通过效应。应用扫描电镜观察，发现吡喹酮可使虫体肌肉张力增高，虫体挛缩而迅速"肝移"；可破坏虫体皮层，使虫体抗原暴露后易遭受宿主的免疫攻击；并可影响虫体的糖、蛋白质、脂质代谢与能量代谢。

吡喹酮适用于各期、各型血吸虫病和有夹杂症的患者，包括无严重心功能不全的心血管疾病，症状已控制的神经精神病，消化和呼吸系统疾病，腹水消退后的晚期患者，无明显肝功能损害的慢性肝炎，无肾功能不全的慢性肾病等患者。

吡喹酮片剂每片含基质200mg，常规治疗方法如下：①急性血吸虫病：成人总剂量为120mg/kg(儿童为140mg/kg)，分12次，4d服完。体重>60kg者仍按60kg计，以住院治疗为宜。②慢性血吸虫病：一般采用总剂量为60mg/kg，分6次，2d服完，或40mg/kg，顿服，体重亦以60kg为限计算剂量。③晚期血吸虫病：一般可按总剂量40mg/kg计，一次顿服或分2次1d服完，服药期间应加强观察。

急性血吸虫病患者经吡喹酮治疗后全部退热，治疗后6～12个月随访，粪便检查阴转率在90%左右；慢性与晚期患者接受吡喹酮治疗后6个月，其粪便检查阴转率在90%以上。

吡喹酮的不良反应一般均较轻微和短暂，不影响治疗的进行和日常活动，饭前服药者的反应率高于餐间或饭后服药者。主要不良反应以神经、肌肉和消化系统反应为多见，如头昏、头痛、乏力、四肢酸痛、眩晕以及腹痛，偶有恶心、呕吐、腹泻、腹胀、食欲减退、肝痛等。一次顿服治疗者偶见便血。少数病人有心悸、早搏、胸闷及心电图T波改变，个别病例可诱发心绞痛、心律紊乱或出现黄疸，偶见弛缓性瘫痪(补钾后可恢复)、精神失常、癫痫等。

多年的临床应用表明吡喹酮疗效高、毒性低、不良反应轻微、疗程短、使用方便、适应证

广泛，是目前较理想的治疗药物。

（二）对症治疗

1. 一般治疗　适当休息，增加营养，发热患者可酌情输液等。

2. 巨脾　脾切除术加大网膜腹膜后固定术对降低门静脉压力、防止食管与胃底静脉曲张破裂出血、消除脾功能亢进、改善全身情况等有明显效果。食管静脉曲张并发上消化道大出血者可作硬化剂注射疗法，或静脉断流手术等。

3. 腹水　低盐、高蛋白饮食。血浆蛋白过低、贫血者，宜酌情输血、血浆、人体白蛋白等。此外，可试用各种利尿药物等。顽固性腹水可采用腹水浓缩回输术。

4. 侏儒　多数患者经杀虫治疗及切脾后能促进生长发育。如仍未见好转，可采用性激素和甲状腺制剂。

【预防】

我国血吸虫病流行范围广泛，流行因素复杂，传染源数量众多，单一防治措施不能阻止或根除本病流行，因此必须综合治理。综合治理措施包括查治病人和病畜，查灭钉螺，粪便管理和安全用水及个人防护等。在不同情况下各种措施侧重有所不同。

（一）查治病人、病畜

应彻底治疗病人、病畜，尽可能捕杀感染野生动物。

（二）查灭钉螺

查清螺情后，因地制宜选择灭螺方法，如火烧、土埋及药物灭螺等。常用的灭螺药物有氯硝柳胺等，对人、畜毒性低，但对水生动物具一定毒性，应用时需予以注意。最近研制了氯乙酰胺和乙二胺两种灭螺剂，对鱼类毒性较低。

（三）粪便管理与安全用水

目的是防止血吸虫虫卵污染水源和杀灭水中的尾蚴，方法很多，需因时因地采用。

（四）个人防护

可穿着各种防护用品或使用防护油剂和油膏，如邻苯二甲酸二丁酯油膏，氯硝柳胺制成的防蚴笔等。近年来正在深入开展研制血吸虫疫苗的工作。

（施光峰）

## 第六节　肺吸虫病

肺吸虫病又称肺并殖吸虫病(paragonimiasis)，是由卫氏并殖吸虫(*paragonimus westermani*)、斯氏(四川)并殖吸虫(*P. skrjabini*)等寄生所引起的一种人、兽共患的自然疫源性疾病。卫氏肺吸虫所致者的临床表现为咳嗽、胸痛、咯铁锈色痰或咯血等。成虫及其虫卵也可寄生在其他部位，产生相应症状。斯氏肺吸虫所致者的临床表现由幼虫移行所致。

【病原学】

并殖吸虫虫种很多，迄今已报道的近50种(或亚种)，大多存在于动物体内，其中对人有致病性者约10种。我国以卫氏并殖吸虫和斯氏并殖吸虫(四川并殖吸虫)的分布地区为广，感染人数亦较多。

（一）形态学

成虫雌雄同体，有口、腹吸盘各一。卫氏并殖吸虫虫体肥厚，呈椭圆形，长8～16mm。在

人体内发育为成虫，宿主的痰及粪便中可能找到虫卵。四川并殖吸虫虫体狭长，两端较尖，长12～15.5mm，在人体内不能发育为成虫，故不能检出虫卵。

（二）生活史

虫卵随终宿主的痰或粪便排出体外，入水后在适宜条件下经3～6周发育成熟，孵出毛蚴。毛蚴侵入第一中间宿主淡水螺，经胞蚴、母雷蚴、子雷蚴阶段，最终形成尾蚴，此期需2～3个月。尾蚴从螺体逸出后，侵入第二中间宿主溪蟹或蝲蛄体内，形成囊蚴。人吃了含活囊蚴的溪蟹或蝲蛄后，囊内幼虫在小肠内逸出侵入组织，发育为成虫产卵，斯氏并殖吸虫则不发育为成虫。

【流行病学】

（一）传染源

本病的传染源为病兽、病畜或病人。斯氏并殖吸虫在人体内不能成熟产卵，故不会成为传染源。

（二）传播途径

肺吸虫病的传播需通过中间宿主。流行区居民常因生食、腌食、醉食或半熟食（如灰烤）溪蟹、蝲蛄而感染。另外，溪蟹或蝲蛄死后肢体碎裂，囊蚴得以解脱出来，污染水源，故饮用生溪水亦有感染的可能。

（三）人群易感性

不论男女老幼均易感染。

（四）流行情况

本病分布很广，亚洲、非洲、美洲及欧洲均有报道，其中尤以亚洲为甚。浙江与东北各省以卫氏肺吸虫病为主；新疫区如四川、贵州、湖南、湖北、江西、河南及山西等则以斯氏并殖吸虫病占多数。

【发病机制与病理】

（一）发病机制

囊蚴从口进入终宿主的消化道，经消化液的作用，幼虫在小肠内脱囊而出，钻过肠壁进入腹腔在腹腔内移动，产生广泛的炎症和粘连。此后沿肝脏上行，穿过膈肌到达胸腔，侵入肺脏形成囊肿。在移行过程中，有些幼虫可侵入人体的其他部位如脑、脊髓、肝脏、皮下、心包、眼眶等。从吞下囊蚴至成虫产卵约需2个月。成虫在宿主体内一般可存活5～6年，最长可达20年之久。由于人不是斯氏并殖吸虫适宜的终宿主，虫体不能在人体内发育成熟，极少进入肺脏形成囊肿，只能到处骚扰，故游走性皮下包块、渗出性胸膜炎、眼部和肝损害等为其主要病理改变。局部反应及全身反应均较卫氏并殖吸虫所致者强烈。除在虫体寄生部位形成嗜酸性肉芽肿外，血液中嗜酸性粒细胞亦持续增高。

（二）病理

1.基本病理变化可分为3期

（1）组织破坏期：虫体移行穿破组织引起线状出血或隧道损伤；虫体在组织中停留可导致炎性反应、组织坏死，形成洞穴状病灶。

（2）囊肿期：洞穴状病灶周围产生肉芽组织，形成纤维性囊壁，囊内含有棕褐色酱状液体。显微镜检可见炎性细胞、夏科-雷登晶体、虫体和虫卵。

（3）纤维瘢痕期：当虫体移行他处或死亡，囊内容物经引流支气管排出或被吸收后，肉芽

组织和纤维组织增生向中心发展,形成瘢痕。

2. 各脏器、组织的病理变化

(1)胸腔:卫氏并殖吸虫虫体进入胸腔后,初期可引起渗出性胸膜炎,胸腔积液内可找到虫卵。久之胸膜增厚,胸膜内及其表面有分散或聚集成团的囊肿。肺是卫氏并殖吸虫最易侵犯的脏器,其主要病变是囊肿。多位于两肺的纵隔面、膈面或肺的浅层组织内,呈米粒至葡萄大小不等,囊肿内可找到虫卵、幼虫和成虫。斯氏并殖吸虫病的肺囊肿内所见为童虫,未见虫卵。虫体侵犯支气管可引起支气管扩张、支气管胸膜瘘及气胸等。

(2)腹腔:肺吸虫在腹腔内移行时可引起广泛的炎症反应和粘连,同时形成囊肿,分散或聚集成团,使腹膜表面粗糙不平。腹内脏器与组织间可有不同程度的粘连,肝、膈之间尤为显著,很少出现腹水。斯氏并殖吸虫侵入肝脏,肝表面及各叶可见幼虫移行而穿过的窦道,显微镜下可见急性嗜酸性脓肿,含坏死组织及细胞等,时可见幼虫体。

(3)脑及脊髓:病变主要为囊肿,多发于颞叶或枕叶,亦可侵及白质、内囊、底节和侧脑室,以右侧多见。由于囊肿的压迫,可导致脑室通路阻塞,引起脑室扩大或萎陷、视神经受压等。囊肿内检出大量虫卵,有时亦见虫体。

虫体由腹腔向后腹膜移行,经腰大肌、胸椎间孔进入脊髓硬膜外腔或蛛网膜下腔形成囊肿,使脊髓受压。

(4)皮下结节或包块:一般为长条形。病理检查示典型的嗜酸性肉芽肿,中心为灰黄色坏死细胞,内含夏科-雷登晶体。卫氏并殖吸虫所致者可找到成虫、幼虫或虫卵。斯氏并殖吸虫所致则仅见童虫等。

【临床表现】

因多数患者起病缓慢,早期症状又不明显,故潜伏期不易确定。短者数天至 1 个月,长者可达数年,平均 3～6 个月。

(一) 全身症状

有畏寒、发热、乏力、纳差、盗汗等,少数可有荨麻疹。斯氏并殖吸虫病患者全身症状较常见。

(二) 呼吸系统症状

卫氏并殖吸虫最常寄生于肺脏,最初表现为慢性支气管炎。咳嗽以清晨为甚,痰中带血丝,铁锈色或棕褐色痰具特征性。病程中常咯血,多者一次可达数百毫升。患者常有胸痛,部分伴胸腔积液。体征极少,且无特异性。斯氏并殖吸虫病患者的呼吸系统症状较轻。

(三) 腹部症状

腹痛为常见症状之一,多位于下部或中部,轻重不一。如虫体侵入肠壁可有腹泻,腹腔内囊肿向肠内溃破时可见棕褐色脓血便,其中可能找到虫卵。腹壁轻度紧张或局部有压痛,可触及囊肿结节或囊块,斯氏并殖吸虫病幼虫较多侵入肝脏,且停留时间较长,肝脏可有严重损害,临床上常见肝肿大伴肝功能异常,偶可出现黄疸。肾脏受累时可有血尿。

(四) 神经系统症状

以脑型多见。可表现为:

1. 颅内压增高症状　头痛、呕吐、反应迟钝、视力减退等,眼底检查视神经乳头水肿。

2. 刺激性症状　癫痫、肢体感觉异常等。

3. 脑组织破坏的症状　瘫痪、失语、偏盲、共济失调等。

4. 炎症性症状 畏寒、发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征等。

脊髓型患者早期出现下肢感觉异常、运动障碍、腰痛、坐骨神经痛等，而后可发展为大、小便失禁，截瘫等。

（五）皮下结节或包块

为斯氏并殖吸虫病的主要临床表现之一，系幼虫侵入软组织所致。包块以腹部最多见，次为胸背部、腹股沟、阴囊、腘窝、腋窝等处。自黄豆大至鸭蛋大不等，呈游走性。虫体离去后，原有包块消退残留少量纤维组织，虫体侵入处新包块相继出现。20%的卫氏并殖吸虫病患者有皮下结节，多见于下腹部至大腿之间，因位于皮下深部，扪诊方能发现，直径为 1～2cm，略有压痛与痒感，结节内可发现虫体、虫卵等。

（六）其他

少数病人可发生心包积液，一般液量不多。眼部受累者可有眼球胀痛、视物模糊、复视、眼部充血与水肿、眼球突出等。斯氏并殖吸虫病引起眼部病变者较多。

【实验室检查】

（一）血象

视病程早晚与病变活动程度而异。血细胞总数可正常或增高，嗜酸性粒细胞普遍增多，一般为 0.05～0.2，也可高达 0.8 以上。血沉中度至高度增速，斯氏并殖吸虫病病人的血象变化较卫氏并殖吸虫病显著。

（二）虫卵检查

卫氏并殖吸虫病患者的痰液呈铁锈色或棕褐色，镜检可见嗜酸性粒细胞、夏科—雷登晶体及虫卵。15%～40%患者的粪便中可检出虫卵，大多系痰液咽下所致。当泌尿系统受累并有囊肿向肾盂、输尿管或膀胱破溃时，可在尿中找到夏科—雷登晶体与虫卵。偶尔在脑脊液、胸腔积液或腹水中亦可查见虫卵。

（三）活组织检查

皮下、肌肉、淋巴结等浅表部位有可疑囊肿结节或包块时，可手术切除送病理检查；如发现嗜酸性肉芽肿、成虫、幼虫或虫卵，即可确诊。

（四）免疫学检查

1. 皮内试验 以 1∶1 000～2 000 的肺吸虫成虫抗原 0.1ml 注入受试验者前臂皮内，15～20min 后观察结果。皮丘>10mm、红晕>20mm、伪足一个以上者为阳性反应。阳性率相当高，但与血吸虫、华支睾吸虫等有交叉反应。

2. ELISA 用于测定抗体。

3. 斑点-ELISA 及单克隆抗体免疫印迹试验均用于测定循环抗原。

（五）X 线检查

卫氏并殖吸虫病患者多有肺部和（或）胸膜病变，胸部 X 线检查可协助诊断。颅骨摄片、脑血管造影、气脑造影、脊髓造影、CT、核磁共振显影（MRI）等能显示病灶和阻塞部位，对脑脊髓型肺吸虫病的诊断有一定的价值。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断依据

1. 流行病学资料 在流行区进食生或半生的溪蟹或蝲蛄，或饮过流行区生溪水者，都有感染本病的可能。

2. 临床特点　对长期咳嗽、咳铁锈色痰，或有头痛、呕吐、癫痫、瘫痪，或有游走性皮下结节或包块，或有持续的嗜酸性粒细胞增多而已排除其他寄生虫感染者，结合流行病学资料应考虑本病的可能，并作相应的检查。

3. 实验室检查　从痰、粪及各种体液内检出虫卵，或皮下结节活组织检查中发现虫卵或虫体是确诊的依据。皮内试验及各种免疫学试验灵敏性高，且具相当的特异性，有辅助诊断价值。

（二）鉴别诊断

肺型肺吸虫病需与肺结核、结核性胸膜炎、支气管扩张、肺肿瘤等鉴别；脑型肺吸虫病应与脑型血吸虫病、囊虫病、脑肿瘤、结核性脑膜炎等相鉴别；腹型肺吸虫病需与结核性腹膜炎、慢性结肠炎、腹腔内肿瘤及其他原因引起的肠粘连、肠梗阻等鉴别；以肝脏损害为主要表现的肺吸虫病应与病毒性肝炎、肝硬化等相鉴别。

【预后】

视感染虫种、寄生部位、病情轻重及治疗的早晚，预后各异。一般病人的预后较好，但脑型和脊髓型预后较差，可致残废。斯氏并殖吸虫病较少侵犯脑部，故预后较好。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 吡喹酮　剂量为每次25mg/kg，每天3次，连服2～3d，总剂量100～150mg/kg。该药具有疗效佳、疗程短、不良反应轻、服用方便等优点。脑型间隔1周可重复一疗程。

2. 硫双二氯酚（别丁）　成人每天3g，儿童每天50mg/kg，分3次口服，连续服用10～15d或间日服用20～30d为一疗程。近期疗效100%，远期疗效80%～90%，疗效不佳及复发患者可进行第2疗程治疗。脑脊髓型的治疗较其他型困难，常需2～3个疗程。不良作用轻微，有头晕、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、皮疹等。有严重的心、肝、肾脏病患者及妊娠期妇女应暂缓治疗。

3. 三氯苯达唑　具有用药量小、服药次数少、不良反应轻、价格较低廉等优点，治疗犬肺吸虫病每天100mg/kg，共2d，减虫率接近100%。初步用于人体治疗亦取得良好疗效。

（二）手术治疗

药物治疗后通常观察一段时间，数月内结节或包块可能逐渐消退，不必急于手术。对一些服药后疗效确实欠佳的病例，特别是压迫症状明显的脑脊髓型，可行手术摘除。

（三）对症治疗

对咳嗽、咯血者予镇咳、止血。胸、腹痛者给以止痛。癫痫发作时使用苯巴比妥或地西泮（安定）等镇静剂。颅内压明显增高者静脉内加压滴注渗透性脱水剂如20%甘露醇，以降低颅内压。脊髓病变引起尿潴留时，应放置导尿管。

【预防】

（一）控制传染源

彻底治疗病人和病畜，捕杀对人类有害的保虫宿主。

（二）切断传播途径

不随地吐痰和大、小便，防止虫卵入水，不吃生的或半生的溪蟹、蝲蛄，不饮用生的溪水。

（潘孝彰）

## 第七节　华支睾吸虫病

华支睾吸虫病(clonorchiasis sinensis)是由华支睾吸虫(*clonorchis sinensis*)寄生在人体肝胆管内所引起的寄生虫病,因进食未经煮熟的淡水鱼(虾)而感染。其临床特征为肝肿大、上腹隐痛、疲乏以及精神不振等,严重感染可导致胆管炎、胆结石以至肝硬化等并发症。

【病原学】

华支睾吸虫成虫体形扁平,状似葵花子仁,色褐红,大小为(10～25mm)×(3～5mm)。雌雄同体,有口吸盘及腹吸盘各一个。在虫体后半部有两个前后排列的分支状睾丸,卵巢较小,分3叶,位于睾丸之前。虫卵是人体寄生虫卵中最小的一种,为(27～35μm)×(12～20μm),略似电灯泡形,壳厚,呈棕黄色,上端有小盖,下端有一小结节,卵内有一成熟毛蚴。

成虫寄生在胆管内,有时移居较大胆管或胆总管。成虫产卵后,虫卵随胆汁进入肠道,后随粪便排出体外,在池塘或溪沟水中被淡水螺(沼螺、豆螺等)吞食后在其体内孵化为毛蚴,经胞蚴和雷蚴阶段发展成尾蚴,然后逸出螺体,侵入淡水鱼(如鲩鱼、麦穗鱼等)等体内形成囊蚴。人或哺乳动物进食含有囊蚴而未经煮熟的鱼后,囊蚴外壳被胃酸及胰蛋白酶溶化,在十二指肠内幼虫脱囊逸出,经胆道进入肝脏,在肝胆管内寄生。从感染囊蚴至成虫成熟排卵需1个月左右,成虫的寿命可长达20～30年。

【流行病学】

本病主要分布在亚洲,尤多见于中国、日本、朝鲜、印度、菲律宾等地。距今2 100年之前本病已在我国存在。目前国内已发现大多数省、市、自治区的一些地方有本病发生或流行,但各地的感染程度颇不一致。

(一) 传染源

主要是感染华支睾吸虫病的人和哺乳动物(如猫、狗、鼠、猪等)。

(二) 传播途径

进食未经煮熟含有华支睾吸虫囊蚴的淡水鱼(或虾)等而患病。感染方式因生活习惯、饮食嗜好而有所不同,但多因生食或食半生鱼肉、虾等,少数则由于烤、烧、炒、煎食小型不熟鱼类而得病。

(三) 人群易感性

人对本病普遍易感,无年龄、性别、种族之分,凡进食含有囊蚴而未经煮熟的鱼肉或虾肉等均可受感染而发病。各地感染率高低与生活习惯、饮食嗜好有关。

【发病机制与病理】

华支睾吸虫病的发病原理与虫体、虫卵及其代谢产物密切相关。当胆管被大量虫体和虫卵长期阻塞后,由于虫体和虫卵的机械刺激和代谢产物的毒性作用,胆管上皮细胞脱落,继而呈腺瘤样增生,管壁增厚,胆管阻塞,胆汁淤滞,致胆管扩张,扩张的胆管压迫肝组织,使肝细胞不同程度的变性、坏死。胆管周围有大量嗜酸性粒细胞、淋巴细胞浸润和纤维组织增生,并向肝实质侵入。肝小叶中央可见脂肪变性与萎缩,肝小叶内细胞索紊乱,形成假小叶,可发展成肝硬化;胆汁长期郁积,偶可引起胆汁性肝硬化;原发性肝癌、肝及胆管上皮癌与华支睾吸虫感染也密切相关。

肝脏病变以左叶为重,可能由于左肝胆管直接由胆总管发出,童虫较易进入有关。胆管

阻塞常继发细菌性胆管炎、胆囊炎、胆源性肝脓肿等。死虫残体、虫卵、脱落的胆管上皮细胞可成为胆石的核心。

成虫偶可侵犯胰腺管、胰管上皮细胞鳞状化生可导致胰腺炎。

【临床表现】

潜伏期为1～2个月。轻度感染者可无症状，仅于粪便检查时发现虫卵；中度感染者起病缓慢，有食欲不振、腹胀、轻度腹泻等胃肠道症状，并有头晕、倦怠乏力、失眠等神经衰弱症状；无免疫力者重度感染后出现急性症状：突发寒战、高热、腹泻、黄疸、肝区疼痛、脾肿大。外周血象中嗜酸性粒细胞明显增多。重复感染的严重患者出现腹水及门静脉高压症。儿童时期严重感染者可致营养不良，影响生长和智力发育，患者身材矮小甚至呈侏儒症。当大量成虫堵塞胆总管时，可引起胆绞痛及阻塞性黄疸。

【并发症】

常见的有急、慢性胆囊炎，胆石症，胆管炎。成虫长期阻塞胆总管可导致胆汁性肝硬化，偶并发食管静脉曲张破裂出血及原发性肝癌、肝胆管上皮癌、胰腺炎等。

【实验室检查】

（一）血象

急性期白细胞总数增多，嗜酸性粒细胞一般在0.10～0.40，个别患者有嗜酸性粒细胞类白血病反应。

（二）虫卵检查

是确诊的依据。粪便检查可采用直接涂片法（但检出率低）、沉淀集卵法或醛醚法（后者检出率可高达95%）。必要时可作十二指肠引流，或通过纤维胃镜注射硫酸镁至十二指肠胆总管开口处，抽取胆液，查找虫卵，阳性率较高。虫卵计数可作为了解感染程度与驱虫疗效的参考。

（三）免疫学检查

流行区现场普查时可采用成虫抗原皮内试验作过筛，但不能作确诊依据；ELISA和间接血凝试验检测血清抗体与粪便检查虫卵阳性符合率达93%～98%，但与肺吸虫病、肝片吸虫病等有不同程度的交叉反应，故仅用于流行病学调查和临床诊断的参考；ELISA（双夹心法、竞争法）和单克隆抗体斑点试验（Dot-ELISA）可用于检测循环抗原，适用于早期诊断及疗效考核。

【诊断与鉴别诊断】

居住或旅行于流行区，有进食生鱼或未煮熟鱼史者，当出现腹胀、腹泻等消化道症状，或伴发热、黄疸等，并伴肝肿大或其他肝胆系疾病时，即应考虑本病的可能。确诊有赖于粪便或十二指肠引流液中找到虫卵。免疫学试验对诊断有帮助。

华支睾吸虫病需与病毒性肝炎相鉴别，后者常有与病毒性肝炎患者密切接触史，无生食或食未经煮熟的淡水鱼、虾史，且胃肠道症状、肝区不适及全身乏力等均较显著。起病日期明确，病程早期有黄疸，肝功能明显异常。血清免疫学试验及肝炎病毒标记（HAV、HBV、HCV、HEV等）、肝穿刺组织病理检查皆有助于鉴别。

原发性肝癌患者病情多迅速恶化，肝脏进行性肿大，质硬。甲胎蛋白含量显著增高，超声波检查、CT等可协助诊断。

肝片吸虫病是家畜寄生虫病，人偶尔感染，多因食用含有该虫囊蚴的水生植物或饮用被

囊蚴污染的生水而被感染。其临床表现与华支睾吸虫病相似，但其病情及梗阻性黄疸较重，常有胆道出血，粪便检查虫卵阳性可确诊。

异形吸虫、猫后睾吸虫以及横川后殖吸虫的虫卵均同华支睾吸虫相似，应注意鉴别。

【预后】

无症状型及轻度感染者经治疗后预后良好。并发胆囊炎、胆管炎、胆管阻塞等，如及时治疗预后亦良好。如能避免重复感染，重症患者甚至已发展到肝纤维化阶段时，经抗虫药物治疗后一般情况及肝脏病变均可获得明显好转。当合并病毒性肝炎时，后者的症状往往较重，病程迁延，肝功能也不易恢复正常。

【治疗】

*（一）病原治疗*

吡喹酮是治疗本病的首选药物，具有疗程短、疗效高、毒性低、反应轻，以及在体内吸收、代谢、排泄快等优点。剂量按15～25mg/kg，每天3次，连服2d（总剂量90～150mg/kg，体重在60kg以上者仍按60kg计算），治疗后3个月粪便虫卵阴转率达90%以上。

少数病例有头痛、头昏、乏力、恶心、腹痛、腹泻等不良反应。一般治疗量对肝、肾无明显损害。个别患者有心律失常、早搏等反应。

此外，阿苯达唑治疗本病亦有较好效果。

*（二）对症与支持疗法*

重度感染伴有营养不良、肝功能异常或肝硬化者，应加强营养，纠正贫血，保护肝脏并改善全身状况后再进行驱虫治疗。

对急性胆囊炎、胆石症、胆总管炎或胆道梗阻等并发症应手术治疗，并加用抗菌药物，术后予以驱虫治疗。

合并病毒性肝炎时，除积极护肝外，宜在肝炎病情改善的基础上择期进行驱虫治疗。

【预防】

加强卫生宣传教育，杜绝吃生鱼或半生鱼制品的饮食习惯。加强人、畜粪便管理，不使未经无害化处理的人粪或狗、猪等粪便污染水源及鱼塘。定期普查、普治患者，对猫、狗等家畜不喂生鱼，有条件者予以驱虫。

（吴鸣鹤）

## 第八节　姜片虫病

姜片虫病（fasciolopsiasis）是由布氏姜片虫（*fasciolopsis buski*）寄生于人体小肠所引起。由生食水红菱、荸荠、藕等水生植物而感染，以慢性腹泻、消化功能紊乱、营养不良等为主要临床表现。

【病原学】

姜片虫是寄生人体的最大吸虫，虫体肥厚，肉红色，质地柔软，为（2～7cm）×（0.8～2cm）大小，经甲醛或酒精固定后呈灰白色，极似姜片。虫体前端及腹面各有一吸盘。雌雄同体，日产卵15 000～25 000个。虫卵棕黄色、椭圆形，130μm×80μm，是人体最大的寄生虫卵。虫卵随粪便排出体外入水中，在适宜温度（27℃～32℃）与湿度下，经3～7周孵出毛蚴，侵入扁卷螺淋巴隙内，经胞蚴、雷蚴等阶段发育为尾蚴，逸出螺体，吸附在水生植物外皮上，

形成囊蚴。人生食红菱、荸荠等时用齿啃皮而吞入囊蚴，后者在十二指肠内脱囊，幼虫附着于十二指肠或空肠上段粘膜上吸取营养，经1～3个月发育为成虫。从囊蚴进入人体至发育为成虫产卵需2～3个月，成虫约可存活2年。

【流行病学】

（一）传染源

病人和病猪为传染源。猪的青饲料常种植猪舍附近，以猪粪为肥料，或冲洗猪舍污水流入种植池中，而扁卷螺又以此环境为孳生地，由此而提供完成姜片虫生活史各期所需的环境和条件。

（二）传播途径

流行区生啃水生植物，或饮用含囊蚴生水亦可感染。

（三）易感人群

人对姜片虫普遍易感。5～20岁的儿童和青少年感染机会多，故得病最多。感染大多发生在采菱季节(7～9月)。本病流行于东南亚各国。国内流行于从云南到河北一线的东南半个中国，以水乡为主要流行区。

【发病机制和病理】

姜片虫寄生于小肠内，感染重者亦可见于胃幽门部和结肠内，少者数条，多者数以百千计。虫体吸附处肠粘膜可见充血、肿胀、粘液分泌增多等炎性反应，可有出血和溃疡。病变一般较钩虫引起者轻。虫数多时偶可阻塞肠道。姜片虫的代谢产物可引起宿主变态反应和毒性反应。重度感染者常有浮肿、腹水和营养不良。

【临床表现】

潜伏期1～3个月。感染轻者可无明显症状(8%～30%)，重者常有上腹部隐痛、善饥、恶心、呕吐、间歇性腹泻或腹泻与便秘交替。粪量多、稀薄而奇臭，常伴不消化食物。隐血试验偶呈阳性。儿童久病可有营养不良，贫血，消瘦，腹胀，面部、下肢或全身浮肿，偶有腹水，可有发育障碍，维生素缺乏等症状 。

血象示轻度贫血、白细胞总数略增，嗜酸性粒细胞增加。

【诊断】

流行区感染史与临床症状有参考意义。确诊有赖于虫卵的检出。Kato-katz法查卵，EPG<2 000者为轻度感染，2 000～10 000为中度感染，>10 000为重度感染。

【治疗】

重症患者于驱虫治疗前宜先改善营养，纠正贫血。驱虫治疗：①吡喹酮：为首选，剂量为5～10mg/kg，一次顿服，治愈率可达90%以上，剂量>15mg/kg时，疗效可达100%。②硫双二氯酚(别丁)：成人剂量3g，儿童50mg/kg，晚间顿服或连服2晚，一次服药疗效可达70%，便秘者可给泻药。③槟榔煎剂：成人50g，儿童每岁2～3g(总量不超过30g)，切薄片，加广木香9g，加水300ml煎煮1h，浓缩至100ml，晨空腹1次或2次分服，连服3d，治愈率可达90%以上，可有恶心、呕吐、腹痛等不良反应。

【预防】

加强卫生宣教，勿啃食带皮壳的生菱、生荸荠等。养殖水生植物及青饲料的池塘内禁止施用新鲜粪肥，必须经无害化灭螺处理后施用。青饲料(水生植物)必须煮熟。病猪应予治疗。

（徐肇玥）

# 第九节　绦虫病与囊虫病

## 绦　虫　病

我国寄生人体的绦虫有四大种，即带绦虫、膜壳绦虫、棘球绦虫和裂头绦虫。带绦虫有肥胖带绿虫(*taenia saginata*，牛带绦虫)和链状带绦虫(*taenia solium*，猪带绦虫)两种，前者以成虫寄生于人体，后者以成虫和(或)幼虫寄生于人体。膜壳绦虫以成虫寄生于人体，棘球绦虫和裂头绦虫在国内均以幼虫寄生于人体。

【病原学】

肥胖带绦虫和链状带绦虫成虫呈乳白色，扁长如带状，可分头节、颈节、体节三部分。头节为其吸附器，上有 4 个吸盘；颈节为其生长部分；体节可分为未成熟、成熟和妊娠 3 种节片。

肥胖带绦虫和链状带绦虫均寄生于人体小肠上部，头节多固定于十二指肠和空肠曲下 40～50cm 处，其妊娠节片内充满虫卵(每一孕节中含虫卵可多达数万个)，常单独(或数节相连)从链体脱落随粪便排出，也可自动排出体外，在土壤中虫卵可生存数周之久。成熟的虫卵被中间宿主牛或猪吞食后，卵壳在十二指肠内被肠液消化，六钩蚴即行脱出，借助其小钩和穿刺腺穿过肠壁，随血与淋巴循环到达全身各处，以横纹肌为主要终点，发育成囊尾蚴，导致牛或猪的囊虫病。猪常吞食粪便中的妊娠节片。含大量囊虫的猪肉俗称“米猪肉”。牛为食草动物，仅吞食污染牧草的虫卵，故其感染一般不严重。人进食未煮熟、含有囊尾蚴的牛肉或猪肉，经消化液作用，囊尾蚴中的头节在肠中翻出吸附于肠壁，颈节逐渐分裂形成连串的体节，经 2～3 个月发育为成虫。肥胖带绦虫成虫寿命较长，一般在宿主死后，其生命才告结束，甚至可长达 60 年以上。链状带绦虫寿命可在 25 年以上。人体不但是链状带绦虫的终宿主，也可成为中间宿主而患囊虫病。

【流行病学】

人是牛带绦虫病和猪带绦虫病的唯一传染源，从粪便中排出绦虫卵而分别使牛或猪受染，而患囊尾蚴病。牛和猪为中间宿主。

牛带绦虫病和猪带绦虫病在国内分布大多为散发性，感染率为 0.1%～1%。牛带绦虫和猪带绦虫的相对发病率：在华北，牛带绦虫病较猪带绦虫病为多，其比例为 1.5～5.6∶1；在上海和东北，则以猪带绦虫病相对较多，与牛带绦虫病的比例为 7.1～8∶1。

饮食习惯和烹调方法是决定本病多寡和感染轻重的主要因素。某些地区的居民喜食牛肉，常将鲜牛肉加盐晒干，继之加米饭发酵后取食，或喜食干牛肉、腌或烤牛肉，或将生、熟牛肉置于同一砧板，均易导致感染。因此，牛带绦虫病在四川甘孜、贵州东南、西藏昌都、广西大苗山区、内蒙古、新疆等兄弟民族地区呈地方性流行，感染率可达 5%～20%或以上。南方人喜食猪肉，如进食未煮熟的猪肉、生肉馅，菜刀和砧板生熟不分，则易导致猪带绦虫病，故该地区猪带绦虫病亦多。

牛带绦虫病或猪带绦虫病均以青壮年患者为多，男性多于女性。

【发病机制与病理】

牛带绦虫和猪带绦虫的吸盘可压迫和损伤肠粘膜，其毒素的吸收可引起胃肠道和神经系统症状。偶因多条绦虫感染或扭曲成团而引起部分肠梗阻，或因阻塞阑尾而引起急性阑尾

炎。成人肠道感染一般并不引起免疫反应,故成虫可长期寄生,且可重复或反复感染。

【临床表现】

牛带绦虫和猪带绦虫的潜伏期约2~3个月,有时可长达5~6个月。临床症状视其感染虫数和种类而异。大多系单虫感染,但在流行区约半数病者呈多虫感染。短膜壳绦虫一般无中间宿主,可自身感染虫卵,故虫数较多,多者可达3万余条。

症状多属轻微,以大便中发现虫体节片最为常见。自牛带绦虫脱落的节片活动力强,常自动单个或2~3个节片相连成串,从肛门逸出。才逸出的节片尚能收缩活动,肛门口有时可有轻度瘙痒。猪带绦虫的成串节片一般随粪便排出,主动自肛门逸出者罕见。半数病人有腹痛,一般为上腹或全腹隐痛,个别可有肠绞痛等部分肠梗阻症状或急性阑尾炎症状。少数病人可有消瘦、乏力、食欲亢进、腹泻等,偶有头昏、失眠、磨牙等神经症状及皮肤瘙痒与荨麻疹等过敏症状。

猪带绦虫病患者有2.5%~25%同时伴有囊虫病。感染期愈长、自身感染而患囊虫病的危险性亦愈大。

【诊断】

1.流行病学资料　有生食或半生食牛肉或猪肉史,患者来自流行地区者尤应注意。

2.排节片病史。

3.粪便检查　因妊娠节片脱离母体后能伸缩活动,同时将子宫内虫卵散布于肠道粪便中,故在患者的粪便中大多可找到绦虫卵,尤以粪便厚涂片的检出阳性率较高。绦虫卵呈深黄色,外有辐射纹厚壳,内含六钩蚴,以3对小钩为其特征。链状带绦虫与肥胖带绦虫的虫卵完全相同,镜检不能鉴别其种类。短膜壳绦虫的虫卵呈透明圆形或椭圆形,有一层胚膜,胚膜外有很薄的卵壳,其胚膜与卵壳之间有多根丝状物自两极伸出,卵内六钩蚴与其他绦虫相似。长膜壳绦虫和克氏假裸头绦虫的虫卵略大,卵壳稍厚,内侧附有半透明内膜,胚膜两端无极丝。粪便查获绦虫卵时即可确诊为绦虫病。

4.肛拭涂片检查　肛拭检查对肥胖带绦虫感染诊断的正确性比粪便查卵为高,而链状带绦虫感染的肛拭检查阳性率远较肥胖带绦虫感染者为低。

5.妊娠体节检查　绦虫种类的鉴别在于检查其妊娠体节内子宫的主要分支。服驱虫药后发现虫头,亦可从有无小钩而予区别。

6.免疫学诊断　以不同虫体匀浆或虫体蛋白质作抗原进行皮内试验、环状沉淀试验、间接血凝试验、补体结合试验、乳胶凝集试验、间接荧光抗体试验、ELISA等,阳性符合率达73%~99%,但可呈假阳性反应(7%~20%)。新近也有用PCR和分子杂交技术检测绦虫微量DNA。

【治疗】

驱绦虫药物种类较多,经治疗绝大多数能迅速排出虫体而痊愈,偶尔有未经治疗绦虫自动排出而痊愈者。

1.吡喹酮　本品为广谱驱虫药物,对带绦虫、膜壳绦虫、裂头绦虫病疗效均佳,为治疗绦虫病的首选药物。剂量按15~25mg/kg计算(儿童为15mg/kg),一次口服。服药后偶有头昏、眩晕、乏力等不适,但数日内即自行消失。

2.苯并咪唑类药物　有甲苯咪唑、阿苯达唑等,均为广谱驱虫药物。甲苯咪唑300mg,每天2次,疗程3d。对链状带绦虫更为有效,不良反应少,优于其他药物,排出体节完整,治

疗后一般不会出现囊虫病。动物试验示本品有致畸作用，故不宜用于孕妇。阿苯达唑治疗肥胖带绦虫和链状带绦虫的疗效与剂量、疗程有关，剂量为 800mg/d，共 2d。本品不宜用于孕妇。

3. 氯硝柳胺（灭绦灵） 本品对链状带绦虫、肥胖带绦虫和短膜壳绦虫均有作用，但疗效较吡喹酮、甲苯咪唑为差，目前临床较少应用。

4. 槟榔及南瓜子联合疗法 我国学者首先倡用，槟榔可致绦虫的头部及前段节片瘫痪，南瓜子则使绦虫中、后段节片瘫痪，两者合用可使整个虫体变软，借小肠蠕动随粪便排出体外。成人空腹口服 50～90g 南瓜子仁粉（如带皮南瓜子，则为 80～125g），2h 后服槟榔煎剂（干燥细片 80g 加水 500ml 煎至 150～200ml 的滤液），再过 0.5h 服 50%硫酸镁 50～60ml。一般在 3h 内即有完整而活动的虫体排出。

不论应用何种驱虫剂，应注意下列几点：

(1)驱虫后应留 24h 全部粪便，以寻找虫头，未获虫头者不一定表示治疗失败，因虫头不一定在治疗当日排出，或驱虫剂使虫头变形而不易辨认。

(2)给链状带绦虫病患者驱虫时，应尽量预防呕吐反应，以免虫卵返流入胃而导致囊虫病，故服药前宜给止吐剂；服药后则给泻剂，以利肠腔内体节的完全排出。

(3)治疗后 3～4 个月未发现虫卵可视为治愈；若出现虫卵或体节，则应复治。

【预防】

1. 早期和彻底治疗绦虫病患者。对屠宰场工作人员应予定期检查和及时彻底治疗。加强牛、猪的管理，提倡牛有栏、猪有圈，做到人、畜分开。

2. 大力开展卫生宣教，依靠和发动群众，移风易俗，提高整个民族文化、卫生水平。提倡不吃生的或半生不熟的猪肉和牛肉。一般囊尾蚴在 71℃ 5h 即死亡，而煮肉失去红色呈一致性灰色时即达到这一温度（但大块肉的内部不易达到此温度）。切生、熟菜的刀和砧板应严格分开，避免污染。短膜壳绦虫可经自身虫卵感染，应提倡便后、饭前洗手，不吃生的未煮熟的蔬菜。

3. 肉类的检验：肉类检验囊虫已有数十年历史。牛的咬肌、心肌、舌肌、肩胛肌是囊尾蚴检出较多的部位。对受染的肉类采用冰冻或煮熟的方法能有效地杀死囊尾蚴，－10℃ 5～10d 可杀死囊尾蚴。

（翁心华）

## 囊 虫 病

囊虫病(cysticercosis)是链状带绦虫的幼虫（囊尾蚴）寄生于人体各组织所引起的疾病。囊尾蚴可侵犯人体各种脏器引起相应症状，其中尤以侵犯脑部最为严重。

【病原学】

链状带绦虫虫卵自粪便排出时已成熟，内含六钩蚴，外有厚壳，对外界抵抗力强。人进食附有虫卵的蔬菜或瓜果后，六钩蚴在十二指肠内孵化钻入肠壁，随后进入肠系膜小静脉及淋巴循环而被输送至全身。虫体逐渐长大，2 个月后头节上出现小钩与吸盘，约 10 周囊尾蚴发育成熟。

囊尾蚴常被宿主所形成的囊壁包绕，囊壁结构视其寄生部位、时间以及囊尾蚴存活与否而有所不同。通常分为两层，内层呈玻璃样变，外层为细胞浸润（急性期以中性粒细胞及嗜酸

性粒细胞为主，慢性期以淋巴细胞及浆细胞为主)。囊壁与虫体之间有囊腔，内有囊液。虫体系头向内凹的囊尾蚴头节。囊尾蚴大小一般与普通胶囊相似，位于疏松的结缔组织与脑室中者多呈圆形，在脑室底部者可达 2.5cm，并有分支或葡萄样突起，称葡萄状囊尾蚴。在肌肉中则略伸长。囊尾蚴的寿命甚长，一般为 3～10 年，个别可长达 10～19 年。采用胆汁孵育法观察其蠕动力和头节是否伸出可检测囊虫的死活。

【流行病学】

(一) 传染源

链状带绦虫病者是囊虫病的唯一传染源。病人粪便中排出的虫卵对本人及其周围人群均有传染性。链状带绦虫在人体小肠内寄生时间越长，发生囊虫病的危险性就越大。

(二) 传播途径

人体囊虫病的感染方式有 3 种：

1. 内源性自身感染　即由于呕吐等逆蠕动使妊娠节片或虫卵返流入胃，此种方式的感染程度较重，囊虫可遍布全身肌肉、皮下组织和脑部。

2. 外源性自身感染　即病人手指污染本人粪便的虫卵，再经口感染。据国内报道，囊虫病合并链状带绦虫病者为 28.6%～67.3%，可见自身感染有相当的重要性。

3. 异体感染　患者本人并无肠绦虫病，因摄入染有他人粪便中链状带绦虫虫卵的食物而感染。

(三) 人群易感性

囊虫病患者以 21～40 岁青壮年为多，男女之比为 2.5∶1。

(四) 分布

本病在国内以东北、华北、云南、内蒙等地发病率较高，在东欧、中南美、非洲、东南亚等国家均有本病流行。

【发病机制与病理】

六钩蚴侵入组织后引起局部组织反应。初期为中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润，继则以浆细胞和淋巴细胞为主，并有成纤维细胞增生。随后幼虫为纤维被膜所包围而形成包囊。其病理变化视囊虫寄生部位、数量和局部组织反应而不同。寄生部位以脑、皮下组织、肌肉和眼部为多。

脑囊虫病的发病率颇高，占囊虫病的 60%～80%。六钩蚴可通过血流进入脑实质，大多寄生于大脑皮质邻近的运动中枢，亦可于脉络膜丛进入脑室系统及蛛网膜下腔，常引起脑脊液循环阻塞与脑积水。囊尾蚴位于小脑延髓池、小脑脑桥角等部位时常伴有继发性增生性蛛网膜炎。弥漫性脑囊虫病患者脑内含大量囊尾蚴，可产生广泛脑组织破坏与炎症病变。周围脑组织在急性期有水肿、坏死，显微镜镜下有炎症细胞浸润；慢性期有萎缩、异物反应和机化。

位于皮下组织及肌肉的囊尾蚴死亡后常有钙盐沉积。位于眼部的囊尾蚴常寄生于玻璃体、眼球肌肉、眼结膜下等处，视网膜囊虫病的发病率在 27%左右。

【临床表现】

潜伏期自吞食虫卵至囊尾蚴形成约需 3 个月。囊虫病的临床表现视囊尾蚴寄生部位、数量及人体反应而不同。

(一) 脑囊虫病

临床症状极为复杂多样，从全无症状至引起猝死不等。通常病程缓慢，多在5年以内，个别长达17～21年。按其临床症状不同可分为下列数型。

1. 癫痫型　以反复发作各种类型的癫痫为特征，约半数可表现为单纯大发作，此外尚有失神、发作性幻视、视物变型、幻嗅、精神运动性兴奋及各种局限性抽搐和感觉异常。癫痫大发作的频率较低，大多在3个月以上，部分患者甚至若干年才发作一次，约1/10患者的癫痫发作可有自行缓解倾向。

2. 脑膜炎症　以急性或亚急性脑膜刺激征为特点，长期持续或反复发作。起病时有发热，一般在38℃左右，持续3～5d。脑脊液可呈炎症改变，压力增高，细胞数为(10～100)×$10^6$/L，以淋巴细胞为主；蛋白量增高；糖定量大多正常，个别患者可减低，易被误诊为结核性脑膜炎或病毒性脑膜炎。

3. 颅内压增高型　以急性起病或进行性加重的颅内压增高为特征。头痛甚为突出，常伴呕吐、复视、视乳头水肿或继发性视神经萎缩，视力及听力减退。颅内压增高多由于多发包囊在颅底引起炎症粘连所致。包囊在第四脑室阻塞正中孔造成脑脊液循环障碍，可表现为间隙性剧烈头痛、呕吐、眩晕发作，常因体位改变而诱发，称为活瓣综合征。

4. 痴呆型　此型患者有进行性加剧的精神异常及痴呆，半球实质内有密集的包囊，可能与囊尾蚴引起广泛脑组织破坏和脑皮质萎缩有关，不一定有颅内压增高。个别患者因幻觉、迫害妄想而自杀。

5. 脊髓型　由于囊虫侵入椎管压迫脊髓，产生脊髓受压征。临床表现为截瘫，感觉障碍，大、小便潴留等。

（二）皮下组织和肌肉的囊虫病

囊虫结节的数目可自1～2个至数百、数千个不等，头部、躯干较多，四肢较少。皮下结节可自由移动，与皮肤不粘连，不痛不痒，也无炎症反应及色素沉着。结节可陆续分批出现，亦可逐渐自动消失。个别患者可出现假性肌肥大。

（三）眼囊虫病

可发生于眼的任何部位，如玻璃体、视网膜下、眼球肌肉或结膜下等。以发生在玻璃体最为常见，几近半数；其次为视网膜，可为单侧或双侧，多系1个，也有数个者。眼底检查：玻璃体内可见大小不等的圆形或椭圆形浅灰白色包囊，周围有虹晕光环，并可见到虫体蠕动。囊虫在眼内可存活1～1.5年。虫活时病人尚可耐受，虫体死亡则产生强烈刺激，引起色素层炎、视网膜脉络膜炎或化脓性全眼炎等。

【诊断与鉴别诊断】

1. 病史　患者有肠绦虫病史，或粪便中发现绦虫卵或妊娠节片，可作为诊断本病的重要参考。

2. 临床症状　皮下结节和眼囊虫病的临床较易诊断。脑囊虫病如不伴有皮下结节，诊断较为困难。本病症状有多样性、多灶性及不稳定性，以及有刺激症状为主等特点，对诊断有助。

3. X线检查　病期较长的囊虫病患者在X线平片上可见有钙化影。CT和MRI图像可因囊尾蚴在脑内寄生部位及病期的不同而有不同的表现，有助于诊断。

4. 免疫学检查　可采用病人的血液或脑脊液作补体结合试验、间接血凝、间接荧光抗体试验、ELISA等，后两者的灵敏度与特异性均高。

5. 活组织检查　皮下结节应常规作活组织检查。取出时外观白色光滑，切开时有清澈囊液，内有白色颗粒，系内凹的头节。镜检可见吸盘和有小钩的顶突。

脑囊虫病引起的癫痫需与原发性癫痫以及血吸虫病、肺吸虫病等所致的癫痫相鉴别。脑膜炎型的脑囊虫病则需与结核性或隐球菌性脑膜炎相鉴别。

【治疗】

吡喹酮有杀死囊虫的作用，其杀灭囊虫头节的最低有效浓度为0.01mg/ml。总剂量按120～180mg/kg计算，2～4d分次口服。皮下组织和肌肉型囊虫病疗效良好，多数可在1～2个月内消失。脑囊虫病者治疗后多数病人癫痫发作终止，少数发作减少、头痛减轻，脑脊液改变好转，必要时间隔2～3个月可重复一疗程。在治疗过程中，因虫体死亡，组织反应暂时增强，可引起头痛、发热、皮疹等反应，个别患者可出现休克或脑疝、癫痫发作加重、颅内压增高等现象，重者可导致死亡，故治疗对象选择宜审慎，治疗中宜辅用脱水剂、肾上腺皮质激素与抗惊厥药物。因皮肤肌肉型囊虫病患者有潜在性脑囊虫病的可能，故各型囊虫病患者均宜住院治疗。

阿苯达唑对脑型和皮肤肌肉型均有良效，显效率达85%，治愈率为50%左右。治疗脑型的剂量为每天18mg/kg，分2次，10d为一疗程。皮肤肌肉型剂量为每天15mg/kg，服法与疗程同前，2～3周可重复一疗程，视病情可重复2～3个疗程。亦有人建议本品每天15mg/kg连续服用1个月，可提高疗效。本品治疗的副作用较吡喹酮为轻，但也可有头痛、发热、皮疹、肌痛、癫痫、视力障碍等反应。反应重者可加用地塞米松和甘露醇。

眼内囊虫病不宜应用杀虫药物治疗，因囊虫死亡后引起炎症反应可加重视力障碍，故以手术摘除为宜。脑室内囊虫病尤其第三与第四脑室的囊虫多为单个，但死亡后炎症引起脑水肿可能致脑室系统梗阻，故宜手术摘除。

彻底治疗肠绦虫病，做好粪便管理工作，注意个人、饮食和环境卫生。

（翁心华）

## 第十节　包　虫　病

包虫病或称棘球蚴病(echinococciosis)是人感染细粒棘球绦虫(*echinococcus granulosus*，犬绦虫)的幼虫(棘球蚴)所致的慢性寄生虫病。本病的临床表现视包虫囊部位、大小和有无并发症而不同。

【病原学】

细粒棘球绦虫是绦虫中最小者，由一个头节、颈部和3个体节(幼节、成节、孕节各一节)组成。头节有顶突和4个吸盘。成虫寄生于狗的小肠内，但狼、狐、豺等野生动物亦可为其终宿主。虫卵随狗粪排出体外，污染牧场、畜舍、蔬菜、土壤和饮水。被人或羊等其他中间宿主吞食后，经胃而入十二指肠，经消化液的作用，六钩蚴脱壳而出钻入肠壁，随血循环进入门静脉系统。幼虫大部被阻于肝脏，发育成包虫囊(棘球蚴)；部分可逸出而至肺部或经肺而散布至全身各器官发育为包虫囊。狗吞食含有包虫囊的羊或其他中间宿主的内脏后，原头蚴进入小肠肠壁隐窝内发育为成虫(经7～8周)而完成其生活史。

【流行病学】

传染源为狗。流行区羊群中常有包虫病存在，而居民常以羊或其他家畜内脏喂狗，使狗

有吞食包虫囊的机会。人和狗密切接触，借污染的手指或饮食吞入虫卵而感染。人群普遍易感。本病为自然疫源性疾病，分布遍及全球，主要流行于畜牧区。中国主要见于甘肃、宁夏、青海、新疆、内蒙古等牧区和西藏、四川西部及陕西、河北等地。

【发病机制与病理】

虫卵经口在胃及十二指肠消化，六钩蚴脱壳逸出，借小钩先吸附于肠粘膜，经肠壁进入肠系膜小静脉而到达门静脉系统。幼虫大多被阻于肝脏，少数可通过肝静脉经下腔静脉、右心而抵达肺部，极少数经肺侵入循环系统。故包虫寄生部位以肝脏占首位(75%)，肺次之(10%～15%)，其他器官组织虽均可被累及，但较少见。

六钩蚴脱壳逸出后，6～12h 到达肝脏，其周围有大单核细胞及嗜酸性粒细胞浸润。未被破坏者于第 4 天即成为幼虫，第 3 周末转变为囊状体即棘球蚴。感染后 5 个月，其直径仅 1cm。多数幼虫在 5 年左右死亡，但部分则继续生长形成巨大囊肿，容积从数百乃至数千毫升不等。囊肿分内、外两囊，内囊为虫体本身，外囊为宿主组织形成的纤维包膜。囊壁由角皮层与生发层(胚层)组成。前者具有弹性，状如粉皮，无细胞结构，由生发层分泌物组成，起保护、吸收营养等作用；后者实系寄生虫的本体，向囊腔芽生出成群的细胞，形成许多带小蒂的育囊、子囊(脱落的育囊)和原头蚴。游离于囊液中的育囊、原头蚴或子囊统称为棘球蚴砂。囊液清澈，囊液中含有毒性白蛋白，囊液漏出时产生不同程度过敏反应。包虫囊有单纯和含子囊者之别。在成人 90%以上的肝包虫囊含子囊，而在儿童中则 90%以上的肝包虫囊不含子囊。肺包虫囊含子囊者不到 10%。

【临床表现】

包虫病的症状视其寄生部位、囊肿大小及有无并发症而异。早期单纯的包虫囊多无症状，部分患者的包虫囊仅于尸检时偶然发现。

(一) 肝包虫病

肝包虫囊极度肿大时右上腹出现肿块，患者有饱胀牵曳感，并可有压迫症状。囊肿大多位于右叶，且多位于表面，位于左叶者仅 1/4。囊肿位于右叶中心时，肝脏呈弥漫性肿大。向上发展压迫胸腔可引起反应性胸膜炎、肺不张等；向下向前生长时则向腹腔鼓出。大多数患者肝脏可极度肿大，局部有圆形表面平滑囊肿感，少数病例叩打囊肿后可听到震颤。肝功能大多正常，血浆白蛋白降低，球蛋白增高。肝 B 型超声波检查见平段；肝放射性核素及 CT 检查示肝内占位性病变。

(二) 肺包虫病

肺组织较为松弛，故包虫囊生长较快，常有干咳、咯血等症状。2/3 患者病变位于右肺，且以下叶居多；胸部 X 线检查在无并发症的病例可见单个或多个圆形、卵圆形或多环形边缘清晰、光滑的肿块(有继发感染时边缘模糊)。囊肿随呼吸而变形，罕见钙化，大小不一，最大者可占一侧肺野。囊肿穿破囊液可完全排出，在 X 线上呈空洞型。囊肿破入胸腔时可发生严重液气胸。约半数患者的囊肿破入支气管，囊液咳出而自愈。

(三) 脑包虫病

发病率低(1%～2%)，多见于儿童，以顶叶为常见，临床表现为癫痫发作与颅内高压表现。包囊多为单个，多数位于皮质下，病变广泛者可累及侧脑室，并可压迫、侵蚀颅骨，出现颅骨隆凸。脑血管造影示巨大球形无血管区，围绕囊肿的脑血管有移位、牵拉现象，病灶轮廓清晰或模糊。脑 MRI 和 CT 检查亦有助于诊断。

人感染包虫病后，常因少量抗原的吸收而致敏，如囊肿穿破或手术时囊液溢出可致皮疹、发热、气急、腹痛、昏厥、谵妄、昏迷等过敏反应，重者可死于过敏性休克。

【诊断与鉴别诊断】

1. 流行病学资料　多见于畜牧区。患者大多有与狗、羊等密切接触史。

2. 临床征象　上述患者如有缓起的腹部无痛性肿块（坚韧、光滑、囊样）或咳嗽、咯血等症状应疑及本病，并进一步作X线检查和免疫学检查以明确诊断。

3. 实验室检查

(1)血象：约半数病例嗜酸性粒细胞增多，一般不超过10%，偶可达70%。

(2)皮内试验：以囊液抗原0.1ml注射前臂内侧，15～20min后观察反应，阳性者局部出现红色丘疹，可有伪足（即刻反应），2～2.5h后开始消退，12～24h继以红肿和硬结（延迟反应）。当患者血液内有足量抗体时，延迟反应常不出现。在单纯性病例，即刻反应和延迟反应均呈阳性；在穿刺、手术或感染后即刻反应仍为阳性，但延迟反应每被抑制。皮内试验阳性率为80%～90%，但可出现假阳性。

(3)血清学试验：血清学免疫试验用以检测病人血清抗体，试验方法多种，但以间接血凝试验和ELISA最为常用，阳性率90%左右，亦可出现假阴性或假阳性反应。肺囊型包虫病血清免疫学试验阳性率低于肝囊型包虫病。补体结合试验阳性率为80%，约5%呈假阳性反应（本病与肺吸虫病和囊虫病可有交叉免疫反应）。其他尚有乳胶凝集、对流免疫电泳琼脂扩散、IFA等，可视具体情况选用。

本病应与肝脏非寄生虫性良性囊肿、肝脓肿、肠系膜囊肿、巨型肾积水、肺脓肿、肺结核球、脑瘤、骨肿瘤等鉴别。

【治疗】

外科手术为根治本病的首选方法，应争取在压迫症状或并发症发生前施行。术时先用细针将囊液抽去（慎防囊液外溢），然后将内囊摘除。内囊与外囊仅有轻度粘连，极易剥离，常可完整取出。肺、脑、骨等部位的包虫病亦应行摘除手术。

在手术摘除包虫内囊之前，向包囊内注入2%甲醛或3%过氧化氢，25%甘油或0.1%西曲溴铵等可起到杀死原头蚴的作用。

苯并咪唑类化合物是近年来国内外重点研究的抗包虫药物，阿苯达唑和甲苯咪唑被列为首选药物，作为手术前后辅助用药，可减少复发率，提高疗效。阿苯达唑吸收较好，其血清中浓度比甲苯咪唑高100倍，包虫囊液中浓度比甲苯咪唑高60倍。每天剂量10～40mg/kg，分2次服30d为一疗程，尤以肺包虫病为佳。长期服用要随访肝、肾功能与骨髓。甲苯咪唑剂量与疗程不一，通常以每天40～50mg/kg为宜，分3次口服，疗程1个月，休息半个月再服一疗程，一般治疗3个月甚至长达数年，其疗效报告不一。

【预防】

在流行区应避免与狗密切接触。注意饮食卫生，防止犬粪污染食物。病畜尸体应予深埋或焚毁，切勿弃置，以免狗被污染。对感染的狗可用吡喹酮、甲苯咪唑、阿苯达唑驱绦治疗或捕杀。提倡牧民定居，改进养犬方法。

（翁心华）

## 第十一节　钩　虫　病

钩虫病(ancylostomiasis)是由十二指肠钩虫(*ancylostoma duodenale*)或美洲钩虫(*necator americanus*)寄生于人体小肠所致的疾病，临床上以贫血、营养不良、胃肠功能失调为主要表现，轻者可无症状，称为钩虫感染；重者可致发育障碍及心功能不全。

动物的钩虫或其幼虫偶亦可感染人体，如狗、猫的锡兰钩虫、犬钩虫等偶尔在人肠内发育为成虫；巴西钩虫蚴则可引起皮肤匐行疹。

【病原学】

钩虫成虫大小略似细小的绣花针，虫体呈半透明淡红色，死后呈灰白色。雌雄异体，雌虫较粗长，雄虫较细短，尾部扩展形成膨大的交合伞。十二指肠钩虫呈C形，口囊腹面前缘有切齿2对。美洲钩虫头部后仰，略呈S形，口囊有切板1对。十二指肠钩虫的交合伞宽而短，呈扇形；美洲钩虫的交合伞较长，呈圆形。成熟十二指肠钩虫雌虫日产卵平均约2.5万个，美洲钩虫日产卵平均5 000个。两者虫卵相似，呈椭圆形，无色透明，卵壳薄，内多含2～4个细胞。

（一）幼虫

分杆状蚴与丝状蚴，后者为感染期蚴。十二指肠钩虫丝状蚴运动活泼，体态狭长，静止时尾部向一侧弯曲；美洲钩虫丝状蚴运动缓慢，体态粗短，静止时尾部垂直。在显微镜下美洲钩虫丝状蚴可清楚见食管矛，而十二指肠钩虫丝状蚴的食管矛不明显。

（二）生活史

成虫寄生在小肠上段。虫卵随宿主粪便排出体外，散布于温暖而潮湿的泥土中；卵内细胞不断分裂，24h内发育为蚴虫并很快自卵壳脱出形成杆状蚴；经数次脱皮形成具有感染性的丝状蚴。当人接触带感染期蚴的泥土或农作物时，蚴迅速穿刺钻入皮肤，经皮下毛细血管或淋巴管，随血流达右心，再沿肺动脉进入肺毛细血管，然后穿过肺泡毛细血管至肺泡，沿细支气管，借助于上皮的纤毛运动经支气管、气管上行至咽部，再随宿主的吞咽活动经食管、胃而达小肠，寄生在小肠上段，发育为成虫。自幼虫侵入皮肤至成虫在肠内交配产卵需4～6周或更久。成虫在人体内存活期一般为1～3年，但十二指肠钩虫可存活5～8年，美洲钩虫偶可存活15年之久。

【流行病学】

钩虫感染遍及全球，根据世界卫生组织估计，全世界人口的1/4有钩虫感染，尤多见于热带及亚热带地区。我国广大农村除西藏很少数高寒地区外几乎均有流行，大多为两种钩虫混合感染。在华东与华北地区以十二指肠钩虫为主，华南与西南地区以美洲钩虫为主。农村感染率有高达70%～80%者。

（一）传染源

钩虫病患者和钩虫感染者。

（二）传播途径

以皮肤接触感染为主，手指、脚趾间的皮肤是最常见的侵入部位。在有生食蔬菜习惯的地区，则可经口感染。

（三）易感人群

人对钩虫普遍易感。一般以青壮年为多，儿童较少。男性患者居多，但部分地区性别视职业而异，如植桑区女性感染率较高，而矿区患者则主要为男性。

(四) 流行情况

钩虫病的流行与自然条件、农业生产的方式密切相关。南方气候温暖潮湿，土壤疏松肥沃，有利于钩虫卵和幼虫的发育，感染季节时间长。在北方寒冷地区，幼虫不能越冬，感染季节短。流行区多以种植旱地农作物为主，如种植红薯、玉米、桑、烟草、甘蔗、棉花、咖啡和蔬菜等地区，因旱地作物茎高叶茂，提供良好蔽荫条件，有利于钩虫卵与幼虫发育。矿井下温度较高，湿度也大，如粪便管理不良，可引起本病流行。

【发病机制与病理】

1. 皮肤损害　钩蚴侵入皮肤后数分钟至 1h 内，局部皮肤可出现小的红色丘疹，1～2d 内出现水疱，局部充血、水肿、有中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润。感染后 24h 内，大多数幼虫仍滞留在真皮及皮下组织内，然后经淋巴管或微血管抵达肺部。

2. 肺部病变　当钩蚴穿过肺微血管到达肺泡时，引起肺间质和肺泡点状出血与炎症。感染重者可引起支气管哮喘与肺炎。

3. 小肠病变　钩虫借口囊咬附在小肠粘膜绒毛上，摄取血液与粘膜上皮为食。常更换咬附部位，并分泌抗凝血物质，引起粘膜伤口渗血，渗血量较钩虫吸血量为多。小肠粘膜上出现散在点状或斑状出血与溃疡，严重者粘膜下层可呈大片瘀斑。

慢性失血是钩虫病贫血的原因，贫血程度除取决于钩虫虫种、虫数负荷、感染期限外，尚与饮食中的铁含量、体内铁贮存量等有关。昼夜间每条十二指肠钩虫所致失血量为 0.14～0.3ml，较美洲钩虫为多。长期小量失血可消耗体内铁质贮存，产生低色素性小细胞性贫血。严重贫血时，心、肝、肾等脏器可因缺氧而发生脂肪变。个别慢性长期贫血者有可能逐渐转变为再生障碍性贫血。钩虫病患者的异嗜症可能与神经精神系统功能紊乱和铁质缺乏有关。长期慢性失血和营养吸收障碍，可致低蛋白血症，导致局部或全身营养不良性水肿。儿童严重感染可引起生长发育障碍。

【临床表现】

(一) 钩蚴所致的症状

1. 皮炎　在钩蚴侵入处皮肤，初有奇痒和烧灼感，继出现小出血点、丘疹或小疱疹，俗称“粪触块”、“粪毒”、“粪疙瘩”。皮炎多发生在手指或足趾间、足背、踝部等，数日内可消失。抓痒可继发细菌感染，局部淋巴结肿大，偶可出现一过性荨麻疹。

2. 呼吸系统症状　受染后 3～5d，病者常有咳嗽、喉痒、声音嘶哑等；重者呈剧烈干咳和哮喘发作，痰内可见血丝。胸部 X 线检查示肺纹理增多，偶可引起短暂肺浸润性病变。外周血嗜酸性粒细胞增多。呼吸系统症状大多持续数日自行消失，长者达 1～2 个月。

(二) 成虫引起的症状

粪便中有钩虫卵而无明显症状者称“钩虫感染”，伴有明显临床症状者称“钩虫病”。

1. 消化系统症状　初期病人先有食欲亢进，但体力、劳动力反而减退，或易出现疲劳，伴上腹部不适、隐痛等。后期常因贫血、胃酸降低而出现食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻或顽固性便秘。重度感染者大便隐血可呈阳性。少数患者有喜食生米，甚至泥土等“异嗜症”。

2. 血液循环系统症状

(1)贫血：多见于受染后 10～20 周。贫血症状的轻重与血红蛋白下降的水平和速度有

关。重度贫血患者皮肤呈蜡黄色，而粘膜(眼结膜、甲床)苍白。

(2)循环系统症状：贫血的程度直接影响循环系统，特别是心脏代偿功能。轻者的血红蛋白>90g/L(9g/dl)，仅有轻度头昏、乏力、劳动时轻度气促、心悸等；中度感染者的血红蛋白为50～90g/L(5～9g/dl)，病者皮肤、粘膜苍白，下肢轻度水肿，不劳动亦感气急、心悸、四肢无力、耳鸣、眼花、头昏、智力减退等，心率增快，心脏轻度扩大，有收缩期杂音；重度感染者的血红蛋白<50g/L(5g/dl)，皮肤、粘膜极度苍白，全身水肿显著。轻度活动后感严重气急、心悸及心前区疼痛，脉搏快而弱，全心扩大，有明显收缩期杂音以至舒张期杂音。出现心功能不全时尚见有肝肿大伴压痛、肺部啰音、腹水等。

3.其他　儿童重症患者可有生长发育障碍、智力减退、性发育不全、侏儒症等表现，成人患者常有闭经、阳痿、性欲减退、不育等；严重感染的孕妇易发生妊娠中毒症、早产、死胎等。

【实验室检查】

(一) *血液*

红细胞计数、血红蛋白及红细胞压积降低，属小细胞低色素性贫血。嗜酸性粒细胞及白细胞总数初期增多，后期贫血显著时则逐渐减少。血浆白蛋白及血清铁含量降低。

(二) *粪便检查*

粪便隐血试验可呈阳性。

1.直接涂片和饱和盐水漂浮法　可查见钩虫卵，用饱和盐水漂浮法可提高检出率。

2.虫卵计数法　可测定钩虫感染度。常用的有Stoll稀释虫卵计数法和改良(Kato)法，已被广泛用于流行病学调查与疗效考核。每克<3 000个虫卵为轻度感染，>10 000个为重度感染。

3.钩虫幼虫培养及计数法　采用滤纸试管法，将定量的粪便涂在滤纸上，然后置于含水试管内培养(20～30℃，3～5d)，对孵出的丝状蚴可进行虫种鉴别和计数。

4.掏虫法　驱虫治疗后收集患者24～48h内全部粪便，用水冲洗掏虫，分别计数雌雄与鉴别虫种，主要用于新驱虫药的疗效考核。

【诊断与鉴别诊断】

在流行区有赤足下田和“粪毒”史以及贫血等临床症状应怀疑钩虫病，经粪便检查可确诊。

钩虫病患者有上腹痛，尤其有黑粪时需与十二指肠溃疡相鉴别。钡剂X线检查与胃镜检查有助于鉴别诊断。本病贫血需与其他原因引起的缺铁性贫血相鉴别，如妊娠期因生理性铁质需要量增加而摄入不足以及任何胃肠道慢性失血所致的贫血等。因此，凡贫血程度与粪便中虫卵数不相称时，应继续寻找其他病因。

【预后】

钩虫病患者经驱虫治疗均可治愈。重度感染有严重贫血与水肿，并发贫血性心脏病或合并妊娠以及婴儿钩虫病经及时诊断与治疗，补充营养，纠正贫血与驱虫，预后仍属良好。

【治疗】

包括病原治疗、补充铁剂与营养。

(一) *病原治疗*

1.局部治疗　钩蚴皮炎在感染后24h内可采用左旋咪唑涂肤剂或15%阿苯达唑软膏每天2～3次，重者连续2d。皮炎严重者服阿苯达唑每天10～15mg/kg，连续3d，有止痒、消

炎及杀死皮内钩蚴的作用。

2.驱虫治疗

(1)苯咪唑类药物:其中阿苯达唑与C型甲苯咪唑对肠道线虫有选择性与不可逆性抑制其摄取葡萄糖的作用,使虫体糖原耗竭和抑制延胡索酸还原酶,阻碍ATP产生,导致虫体死亡;还具有杀死钩虫卵的作用。阿苯达唑的剂量为400mg,一次顿服。C型甲苯咪唑为200mg,每天1次,连续3d,或500mg,一次顿服。感染重者需反复多次治疗。药物不良反应轻而短暂,仅少数患者有头昏、腹痛、恶心等。

(2)噻嘧啶:系神经肌肉阻滞剂,使虫体产生痉挛性麻痹而被排出体外。对美洲钩虫作用较阿苯达唑略差。成人剂量每次500mg(基质),儿童剂量按10mg/kg基质计算,每天1次,连续2~3d。不良反应轻微而短暂,少数患者可有恶心、腹痛、腹泻等反应,早孕者忌用。

阿苯达唑与噻嘧啶复方制剂联合疗法可望提高驱虫效果,尤适于混合感染地区。

(二)对症治疗

补充铁剂可纠正贫血。服硫酸亚铁0.3g,每天3次,贫血一般在2个月左右得以纠正。血象恢复正常后,应继续服用小剂量铁剂2~3个月。孕妇和婴儿钩虫患者有严重贫血,可予小量输血,但滴速宜慢,以免发生心力衰竭与肺水肿。此外,严重钩虫病贫血患者在饮食中宜补充高蛋白。

**【预防】**

重点在于宣传教育,开展大规模驱虫治疗,粪便管理与改革施肥、耕作方法。粪便管理可采取沉淀发酵式粪池、沼气池等措施。采取机械操作耕种,尽量避免赤足与污染土壤密切接触、防止钩蚴从皮肤侵入。修建厕所,改善环境卫生。

在钩虫病感染高发地区开展大规模驱虫治疗,视感染率的高低,采取普治或对选择性人群重点治疗,对中小学学生,每年可进行1~2次,以利阻断钩虫病传播和提高身体健康。

(吴鸣鹤)

## 第十二节 蛔虫病

蛔虫病(ascariasis)是蛔虫(*ascaris lumbricoides*)寄生于人体小肠所引起的疾病,病程早期幼虫在体内移行时可引起呼吸道与过敏症状。成虫除引起肠道症状外,有时可引起严重的并发症,如胆道蛔虫病、肠梗阻等。

**【病原学】**

蛔虫是一种大型的蚯蚓状线虫,雌雄异体,成虫呈乳白色或淡红色,头尾两端较细。雄虫较小,尾端卷曲有交合刺两枚。雌虫较大,尾部垂直。寄生在小肠上段,雌虫每日产卵20万个左右,虫卵有受精卵与未受精卵之分,随粪便排出。若温度(22~24℃)和湿度合适,约24d后排出的受精卵可发育为感染期虫卵。虫卵能耐干燥与寒冷,对一般消毒剂不敏感,加热55℃15min即死亡。蛔虫不需中间宿主,人经口摄入感染期虫卵后,其幼虫在小肠上段孵出,侵入肠粘膜经毛细血管入门静脉,经肝、下腔静脉、右心达肺。幼虫在肺泡内发育,然后顺小支气管、气管,向上移行至咽喉部再随唾液或食物被吞下,经胃到达小肠,经第4次蜕皮后发育为童虫,继发育为成虫。自吞食感染期虫卵至成虫产卵约需2个月。蛔虫在小肠内寄生期限9~12个月,很少超过15个月。

【流行病学】

本病是最常见的蠕虫病，分布于世界各地，农村发病率尤高，是危害我国农民的主要寄生虫病。

（一）传染源

肠道蛔虫感染者及病人为本病的传染源，人蛔虫与猪、狗等动物肠道蛔虫可交叉感染。

（二）传播途径

感染期虫卵经口吞入消化道为主要传播途径。生食未经洗净的瓜果、蔬菜、腌菜、泡菜等是受感染的主要因素。儿童在地上游戏或爬行，吸吮污染虫卵的手指故易感染；亦可随尘埃飞扬吸入感染期虫卵至咽部吞下而受感染。

（三）人群易感性

人对蛔虫普遍易感，儿童感染率尤高。本病无明显季节性，农村的发病率高于城市。本病以散发为多，有时可集体感染，如生食未经洗涤甘薯、胡萝卜等致暴发性蛔虫性哮喘。

【发病机制和病理】

1. 幼虫的致病作用　幼虫移行所引起的组织损伤和炎症反应，其发生机制与变态反应有关。蛔虫初次感染后分泌抗原物质，宿主产生 IgE 和 IgM，可引起 Ⅰ 型和 Ⅲ 型变态反应；抗原亦可引起淋巴细胞的转化和巨噬细胞移动抑制。蛔蚴重度感染时，幼虫通过毛细血管、左心进入体循环，可侵入淋巴结、甲状腺、胸腺、眼底、输卵管、胸腔、肺、脑、脊髓等处，引起相应的异位病变。也可达肾脏，经尿道排出。进入腹腔等部位致蛔虫性肉芽肿，或通过胎盘，到达胎儿体内。

2. 成虫的致病作用　蛔虫以小肠乳糜液为营养，同时可产生毒性作用损伤肠粘膜，引起营养不良。其毒性作用可能是由抗原（来自活或死蛔虫）吸收，引起 IgE 介导的变态反应。蛔虫对肠壁的机械性刺激或损伤，偶可引起机械性或痉挛性肠梗阻、肠扭转或肠套叠。蛔虫具有乱窜钻孔的习性，当受刺激（如高热、驱虫不当等）易在肠中乱窜而引起各种严重并发症，以胆道蛔虫症最为常见。胆道中的虫卵、炎性渗出物或蛔虫的残片可成为胆结石的核心，诱发胆石症。蛔虫钻入胆道后，可引起化脓性胆管炎、胆囊炎，甚至细菌性肝脓肿等。蛔虫尚可钻入阑尾、胃肠减压管、T 形引流管等部位，甚至可钻入气管而引起窒息。

人感染蛔虫后，可产生一定的免疫力，即血液内可出现特异性抗体——沉淀素。特异性抗体和浸润细胞共同作用，可部分杀死幼虫。

【临床表现】

人感染蛔虫后，可不产生症状，称为蛔虫感染。但儿童、体弱或营养不良者症状出现的机会较多。

1. 幼虫所致的症状　短期内吞食大量感染期虫卵，约 1 周后出现咳嗽、哮喘、气急、发热、血丝痰、皮肤瘙痒、荨麻疹等症状，重者有咯血、胸痛、呼吸困难伴紫绀。血液中嗜酸性粒细胞增多，痰液中有大量嗜酸性粒细胞，并可查见蛔蚴。胸部 X 线摄片两侧肺门阴影增深，肺野有点状、斑片状、云雾状、絮片状或粟粒状阴影及胸膜炎。以上症状与蛔蚴性肺炎一般在 1～2 周内可自行消退。集体发病者称为“暴发性蛔虫性哮喘病”。

2. 成虫所致的症状　儿童患者以腹痛较为常见，位于上腹部或脐周，常反复发作。有时伴食欲不振、恶心、呕吐，严重感染者可引起营养不良、智能和发育障碍。有时可出现精神不安、烦躁、磨牙、瘙痒、惊厥等。

【并发症】

（一）胆道蛔虫病

是最常见的并发症，腹痛常突然发作，以剑突偏右侧阵发性绞痛为特点，有钻顶感，伴有呕吐，可呕出胆汁及蛔虫，腹痛间歇期患者安然无恙。若虫体完全钻入胆道，可出现黄疸和胆道感染。蛔虫进入肝内胆小管可引起肝脓肿。

（二）蛔虫性肠梗阻

多见于6～8岁学龄儿童。急起中腹部阵发性绞痛、呕吐、腹胀、便秘等症状，半数患者可吐出蛔虫。腹部触诊可触及条索状块物，按之有活动感。部分患者有腹肌紧张、压痛，并出现肠型、肠鸣音亢进。晚期患者可出现不同程度的脱水与酸中毒，甚至休克。

（三）肠穿孔及腹膜炎

多数继肠梗阻而发生，亦可由蛔虫穿破肠道手术缝合处、伤寒患者的病变肠壁等引起。穿孔部位大多在回盲部，偶可在阑尾，以腹痛、腹膜刺激征、血白细胞总数及中性粒细胞增多为主要特点。腹部X线透视可见气腹。

蛔虫体残骸、虫卵等可形成蛔虫性肉芽肿，累及腹腔各器官。此外，偶尔在耳、上颌窦、眼底、输卵管、气管、支气管、胸腔等处有异位虫体寄生引起相应局部症状，但均无特异性，仅在手术、活组织病理检查时才获确诊。

【实验室检查】

（一）血象

蛔蚴移行期血白细胞与嗜酸性粒细胞增多。胆道与肠道并发细菌感染时血白细胞与中性粒细胞显著增多。

（二）B型超声波检查

腹部B型超声波检查可发现蛔虫位于扩张的胆总管腔内，并在内活动，但阳性率不高。必要时可作静脉胆道造影协同诊断。

（三）内镜逆行胰胆管造影术

内镜检查可发现十二指肠内蛔虫，取出钻入壶腹孔的虫体，可使胆绞痛立即缓解。逆行胰胆管造影可显示胆管内虫体，对胆管阻塞进行减压与引流。

（四）粪便检查

蛔虫排卵量大，采用生理盐水直接涂片容易找到虫卵。饱和盐水漂浮法能提高虫卵检出率。

【诊断】

肠道蛔虫病的确诊需依靠有吐虫、便虫史，或大便涂片镜检发现蛔虫卵。蛔虫性哮喘的诊断结合流行病学资料一般亦不难。

【治疗】

（一）驱虫治疗

1. 苯咪唑类药物　阿苯达唑与甲苯咪唑均为广谱驱虫药，抑制蛔虫摄取葡萄糖，导致糖原耗竭和ATP减少，使虫体麻痹。阿苯达唑的成人剂量为一次顿服400mg，儿童按8mg/kg计算；甲苯咪唑为C型晶体微粒剂，剂量为一次顿服500mg。两药疗效均可达90%以上。一般无不良反应，偶有轻泻与轻度腹痛，但有时可引起蛔虫骚动和游走，服药后偶有吐蛔虫现象。

2. 噻嘧啶　为广谱驱线虫药，具阻断神经肌肉传导作用，先引起蛔虫收缩，继而麻痹不动，驱虫作用快。成人剂量为一次顿服 500mg，儿童按 10mg/kg 计算。不良反应轻微，有头昏、恶心、腹痛等。孕妇及有肝、肾、心脏等疾病患者暂缓给药。

3. 哌嗪　具有抗胆碱能的作用，在蛔虫肌肉神经接头处阻止乙酰胆碱的释放，使虫体肌肉麻痹，其作用温和缓慢。成人剂量为 3g；儿童按 80～100mg/kg 计算，每天总量不超过 3g，空腹或晚间一次顿服，连服 2d。不良反应轻而少，偶有恶心、腹部不适与腹泻。有肝、肾疾患与癫痫患者禁忌。

4. 左旋咪唑　具有抑制蛔虫肌肉中琥珀酸脱氢酶的作用，导致肌肉能量产生减少，使虫体麻痹而被排出。成人剂量为 150～200mg，儿童剂量为 2.5mg/kg，一次顿服。偶可引起中毒性脑病，故应慎用。

（二）并发症的治疗

1. 胆道蛔虫病　本病的治疗原则是镇痛、解痉、驱虫和控制感染，纠正水、电解质平衡。①镇痛解痉：可采用阿托品 0.5mg 加异丙嗪 25mg 肌内注射或静脉滴注；②驱虫：早期驱虫可防止复发与并发症，宜在症状缓解后进行，可采用阿苯达唑或哌嗪；③控制感染：可选用抗菌药物。如经上述治疗无效，可采用内镜逆行胰胆管造影，将蛔虫取出以替代外科手术治疗。

2. 蛔虫性肠梗阻　在大多数患者为不完全性，内科治疗包括禁食、胃肠减压、解痉止痛、补充液体及纠正电解质失衡等。腹痛缓解后驱虫。服用豆油或花生油等有松解蛔虫团的作用，儿童用量 60ml。如并发肠坏死、穿孔或发展为完全性肠梗阻以及出现腹膜炎等则应及时手术治疗。

【预防】

开展卫生宣传教育，培养良好的个人卫生习惯。教育儿童在饭前便后洗手，不吃生菜与未洗净的瓜果，不随地大便。普查、普治可重点在中小学生中进行，每年 1～2 次。粪便管理采取建筑卫生厕所，并对粪便进行无害化处理。采用化肥取代粪肥，将更有利于本病的控制。

（吴鸣鹤）

## 第十三节　类圆线虫病

类圆线虫病（strongyloidiasis）是由粪类圆线虫（*strongyloides stercoralis*）寄生于人体小肠所引起。粪类圆线虫蚴经皮肤或粘膜侵入人体，主要临床表现为侵入处皮疹、移行期的肺部损害以及肠道寄生期的腹泻等。粪类圆线虫能在人体内繁殖产生感染期蚴（丝状蚴），在宿主体内可不断进行内源性自身感染，因此在不再与外源性感染蚴接触的情况下，该虫可在人体内持久存在。在免疫缺陷者体内大量蚴可播散而引起严重感染。

【病原学】

粪类圆线虫为兼性寄生虫，其生活史包括自生世代和寄生世代。

1. 自生世代　在土壤中进行。杆状蚴以吸取土壤中有机物为生，1～2d 内经 4 次蜕皮发育为自由生活的成虫。雄虫 0.7mm×(0.04～0.05mm)，尾端向腹面卷曲，有交合刺 2 根。雌虫约 1.0mm×(0.05～0.075mm)大小，尾端较尖细。成熟雌虫子宫内含虫卵 4～16 个，后者孵化为杆状蚴。环境适宜时自生世代的生活环可继续多次；如环境不适，杆状蚴脱皮 2 次，发育为丝状蚴（具传染性），通过皮肤或粘膜侵入人体开始寄生生活。

2. 寄生世代　丝状蚴侵入人体后，进入皮下小血管，经血循环，由右心至肺，继穿破肺泡毛细血管而入肺泡。多数由下呼吸道上升，经咽喉部吞下至消化道，定居于小肠（主要为十二指肠与空肠上部）发育成熟。寄生世代只发现有雌虫，行孤雌生殖。寄生世代雌虫较细长，为2.2mm×(0.03～0.074mm)大小，雌虫多埋于肠粘膜内，并在其中产卵。每条雌虫每天可产卵50个。数小时后孵出杆状蚴，自肠粘膜逸出，随粪便排出体外。在便秘、肠炎、营养不良、接受免疫抑制剂治疗等特殊情况下，杆状蚴可在体内迅速发育为丝状蚴，钻入肠壁，侵入血循环，引起内源性自身感染。丝状蚴随粪便排出时，亦可自肛门皮肤再次侵入，进入血循环，此为外源性自身感染。

【流行病学】

病人是主要传染源，主要通过皮肤或粘膜接触污染土壤而感染；在患者体内又可有自身感染这一特殊感染方式。人群普遍易感，免疫缺陷者易有重度感染。

本病主要分布于热带和亚热带，温带也较多见。国内主要分布于长江流域及其以南地区，感染率大多在2%以下，个别地区可达10%以上。

【发病机制、病理和临床表现】

粪类圆线虫感染可表现3种病型：①由于机体有效的免疫应答，感染被清除；②慢性自身感染，可持续数年甚至数十年，间歇出现肠道症状；③播散性超高度感染，见于长期应用免疫抑制剂而致免疫功能低下者，粪类圆线虫幼虫全身播散可致死。

1. 皮肤损害　丝状蚴侵入皮肤时可引起局部水肿、充血、瘙痒和斑丘疹，搔破后可引起继发感染，亦可出现复发性荨麻疹。幼虫游走可引起特征性皮疹，称为Larva currens，为本身自身感染引起的肛周荨麻疹带形皮损。

2. 肺部损害　感染后3～4d幼虫移行至肺部时，可引起刺激性干咳、气促、咯血等。重症患者可发生支气管肺炎，痰中可找到幼虫。

3. 肠道损害　轻型以卡他性肠炎为主；中型表现为水肿性肠炎，粘膜水肿、增厚、皱襞减少；重型表现为溃疡性结肠炎。各肠壁损害中均可找到虫体。胃肠道症状主要表现为腹泻，可与便秘交替，尚可有恶心、腹痛等。重者可出现血性粘液便、麻痹性肠梗阻、电解质紊乱、脱水、衰竭等。

健康人感染后可无症状，或仅有轻度腹痛、腹泻等。在免疫功能低下的患者体内杆状蚴可迅速发育成为具侵袭力的丝状蚴，引起重度自身感染（可为全身播散性），患者可因呼吸衰竭或休克等而死亡。急性期嗜酸性粒细胞常增多，可达0.30以上，但重症播散型感染者可不增多，甚至减少。半数病人的血清IgE可升高。

【诊断】

主要根据流行病学资料、粪便检查和血清学检查。对来自流行区的免疫缺陷者以及长期接受免疫抑制剂或放射治疗、化学治疗者应行过筛试验，以预防超高度感染。新鲜粪便检查简单易行，但幼虫间歇性从粪便排出，且为数甚少，需以连续3次粪便检查结果为准。粪便中幼虫为数甚少时可采用贝氏幼虫浓集法或平皿培养法。播散性重症患者支气管灌洗液、痰液、尿、脑脊液、腹水等中亦可找到杆状蚴或丝状蚴。血清免疫学检查包括IFA和ELISA，特异性和敏感性均较高，可作辅助诊断。

【治疗】

重症患者有营养不良、贫血、水肿或脱水者应予输液、输血，以纠正水、电解质紊乱，积极

防治休克、呼吸衰竭等。在驱虫前，忌用免疫抑制剂治疗以防自身感染和感染扩散。

噻苯达唑 25mg/kg，每天 2 次，连服 2d；播散型感染者连服 5～7d。该药不良反应较大，肝、肾功能不全者忌用。治愈率可达 90%左右。阿苯达唑 10mg/kg，每天服 2 次，连服 7d，对重度感染也可取得良好疗效。

【预防】

病人应彻底治疗以防止反复自身感染。加强粪便管理和个人防护。

（徐肇玥）

## 第十四节　丝虫病（附罗阿丝虫病、盘尾丝虫病）

丝虫病（filariasis）是由寄生于淋巴组织、皮下组织、深部结缔组织或浆液腔所致的寄生虫病。我国流行的丝虫病由班氏丝虫（*wuchereria bancrofti*，班氏吴策线虫）和马来丝虫（*brugia malayi*，马来布鲁线虫）寄生于淋巴组织所引起。

【病原学】

丝虫成虫虫体呈线状，乳白色，表面光滑，雌雄异体，但常缠结在一起。各种丝虫的雌虫形态和内部结构几乎完全相同，仅雄虫有微小差别。班氏雄虫肛孔两侧有乳突 8～12 对，肛孔至尾端可见 1～2 对乳突；马来雄虫肛孔两侧乳突 4 对，且肛孔尾端间无乳突。

丝虫幼虫称微丝蚴，属胎生，系雌虫子宫内虫卵发育而成，自母体逸出后可停留于淋巴液中，但大多数立即进入血循环。一般白天多丛集在肺毛细血管内，夜间在人体外周血液中出现，这就使绝大多数地区的班氏和马来微丝蚴呈夜出现周期性特征。班氏微丝蚴高峰出现时间为晚 10 时至次晨 2 时，马来微丝蚴为晚 8 时至次晨 4 时。

班氏或马来微丝蚴周期性的夜出现发生原理尚未完全阐明。宿主的生活习惯（活动、睡眠）和生理状态（血中含氧量、血糖量等），以及某些药物[如乙胺嗪（海群生）、氯丙嗪、迷走神经抑制或兴奋药物]皆可影响血中微丝蚴量和周期性。

班氏微丝蚴和马来微丝蚴在形态上的区别点见表 6-1。

**表 6-1　班氏微丝蚴与马来微丝蚴形态鉴别要点**

| 鉴别点 | 班氏微丝蚴 | 马来微丝蚴 |
|---|---|---|
| 大小（染色后） | (244～296μm)×(5.3～7.0μm) | (177～230μm)×(5～6μm) |
| 体态 | 柔和，弯曲自然，无小弯 | 弯曲僵硬，大弯上有小弯 |
| 头隙 | 较短，长度与宽度相等 | 较长，长度较宽度长 1～2 倍 |
| 体核 | 圆形或椭圆形，大小均匀，排列整齐，相互分离，清晰可数 | 不规则，大小不等，排列密集，常相互重叠，不易分清 |
| 排泄孔与排泄细胞 | 较小，排泄细胞距排泄孔较近 | 较大，排泄细胞距排泄孔较远 |
| $G_1R_{2-4}$细胞 | $G_1$ 细胞较小，与 $R_{2-4}$细胞距离较远 | $G_1$ 细胞较大，与 $R_{2-4}$细胞距离较近 |
| 肛孔 | 小，常不显著 | 较大，显著 |
| 尾部 | 后 1/3 较尖细，无尾核 | 自肛孔后突然变细，有 2 个尾核前后排列，尾核处略膨大 |

班氏和马来丝虫生活史包括在蚊体（中间宿主）和人体（终末宿主）内两个阶段：

1. 蚊体内生活史　当蚊虫叮咬丝虫病患者时，微丝蚴即被吸入蚊胃中，多数在胃内被消

灭，部分随蚊的排泄物排出，余留的微丝蚴脱鞘后穿过胃壁经腹腔侵入胸肌发育成为感染期幼虫，发育时无增殖。后移行至蚊吻的下唇。

2. 人体内生活史　当蚊虫吮吸人血时，感染期幼虫自蚊下唇逸出，迅速侵入附近淋巴管，并移行至大淋巴结发育为成虫。雌雄成虫交配后，雌虫即产微丝蚴。动物实验感染显示，自接种感染期幼虫至微丝蚴出现，在班氏丝虫和马来丝虫分别为半年左右和 2～4 个月。丝虫成虫在人体内可存活 10 年以上，微丝蚴在人体内的寿命约为 3 个月。

【流行病学】

（一）流行情况

班氏丝虫病流行于亚、非、拉和大洋洲及太平洋各岛屿，马来丝虫病的流行仅限于亚洲。在我国北起山东、河南，南至广东、广西，西至贵州、四川，东至台湾、福建、浙江、江苏等 15 个省、市、自治区均有丝虫病流行。除山东、台湾、广东 3 省是纯班氏丝虫病流行区外，其余地区均有两种丝虫病同时存在。

（二）传染源

血中有微丝蚴的病人和无症状的带虫者是丝虫病的主要传染源。

（三）传播途径

班氏丝虫病主要媒介为淡色库蚊和致乏库蚊，传播马来丝虫病的主要媒介为中华按蚊。

（四）人群易感性

流行区的感染率在 30%以上、20%～30%、5%～20%和 5%以下者分别称为超高度、高度、中度和低度流行区。

【发病机制与病理】

寄生淋巴组织的班氏丝虫和马来丝虫所致的病理变化，早期为淋巴管炎和淋巴结炎，晚期为淋巴循环阻塞的后果。病变主要由成虫引起，幼虫也有一定的作用。与微丝蚴的关系不大，但在治疗后短期内微丝蚴的大量死亡可引起过敏反应。

幼虫和成虫的代谢产物、幼虫的蜕皮液和蜕皮、成虫子宫分泌物和死亡虫体的分解产物，以及成虫本身的机械性刺激，均能引起局部的淋巴管炎、淋巴结炎和全身过敏反应，如发热、嗜酸性粒细胞增多等。炎症反复发作导致淋巴窦组织增生而造成淋巴结阻塞。远端淋巴管的压力增高，形成淋巴管曲张甚至破裂，淋巴液流入周围组织或器官。在精索或睾丸淋巴管阻塞，则引起鞘膜腔淋巴积液、精索淋巴管曲张。在腹股沟淋巴结或淋巴管阻塞，则形成腹股沟淋巴管曲张、阴囊淋巴肿或象皮肿。在四肢淋巴结和淋巴管阻塞则出现四肢淋巴肿和象皮肿。乳糜尿为胸导管或腹膜后淋巴结、淋巴管阻塞的结果。

马来丝虫成虫主要寄生于人体四肢，尤其下肢浅部淋巴系统，所以下肢小腿和足背淋巴管炎、淋巴结炎和象皮肿比较多见。班氏丝虫除寄生在肢体淋巴组织外，亦寄生于腹腔和精索附近的淋巴组织，因此生殖泌尿系统的临床表现也比较多见。

【临床表现】

（一）潜伏期

自感染期幼虫侵入人体至血液内发现微丝蚴为止，一般为半年左右。

（二）微丝蚴血症期

血中出现微丝蚴，数目逐渐增多，至一定密度后趋于相对稳定。此期一般仅有发热和淋巴系统炎症或无任何症状。不加治疗，此期可维持 10 年左右。

（三）淋巴组织急性炎症期

1.急性淋巴管炎和淋巴结炎　多位于下肢，常呈周期性发作。有高热(39～40℃)，局部淋巴结肿大、疼痛，淋巴管肿胀、压痛，常可触及，并出现自近端向远端逆行红线。发作持续2～3d即自行消退。由皮肤微细淋巴管炎所致的丹毒样皮炎也伴畏寒、发热，好发部位为小腿内侧。

2.丝虫热　也呈周期性发作，病人有畏寒、发热，但局部体征多不明显，有时伴腹痛。丝虫热可能为深部淋巴结炎和淋巴管炎所致。

3.精索炎、附睾炎、睾丸炎　见于班氏丝虫病。

前述炎症除由丝虫所致者外，继发性细菌感染，尤其是化脓性链球菌也起一定作用。

4.肺部嗜酸粒细胞浸润综合征　表现为畏寒、发热、咳嗽、哮喘等。肺部有游走性浸润，痰中可找到嗜酸性粒细胞和夏科—雷登结晶。外周血液嗜酸性粒细胞增多，达20%～80%，常找到微丝蚴，血中IgE增高。

（四）淋巴阻塞性病变期

晚期临床表现多由淋巴阻塞引起，但炎症仍反复出现。

1.淋巴结肿大和淋巴管曲张　淋巴结肿大系由反复发作的淋巴结炎和淋巴结内淋巴窦曲张形成。

2.淋巴阴囊　表现为阴囊肿大、皮肤增厚、自然皱纹增加等。有时皮肤出现小疱，内含淋巴液。

3.鞘膜腔积液　是班氏丝虫病常见的临床表现。积液多为淋巴液，乳糜液少见。

4.乳糜尿　是班氏丝虫病常见的晚期症状，发生率约为2%。多呈间歇性发作，严重者为持续性。乳糜尿在膀胱内长期停留易凝结成块，阻塞尿道发生排尿困难。乳糜尿含大量脂肪及蛋白，置于试管中可分为3层：上层为乳糜液；中层为较清的液体，混悬有小凝集块；下层为红色或粉红色沉淀，内有淋巴细胞和红细胞，并可找到微丝蚴。

5.象皮肿　为淋巴丝虫病的最常见晚期症状，在高度流行区成人发病率可高达30%。象皮肿多见于下肢，次为阴囊和上肢。

6.班氏丝虫偶可寄生于颈部、胸大肌、胸壁后、脾等的淋巴管内形成类似肿瘤块状物的嗜酸性肉芽肿。

【实验室检查】

（一）白细胞计数与分类

病程早期白细胞总数可增至$(10\sim20)\times10^9/L$，嗜酸性粒细胞显著增多。

（二）病原学检查

1.微丝蚴的发现　于夜间10时至次晨2时采取耳垂血3大滴(相当于60μl)置于玻片上直接检查，观察活动的微丝蚴。同时作成厚涂片，干后溶血、染色，以鉴别微丝蚴种类。血中微丝蚴较少时，可取静脉血2ml加蒸馏水摇匀，离心取沉渣作涂片染色检查。

2.寻找成虫　对血中微丝蚴阴性，但有症状的病人，可将疑似病变组织如下肢浅表淋巴结、附睾或精索结节，以及大剂量乙胺嗪(海群生)治疗后出现的结节进行活组织检查，观察肉芽肿性炎症和寻找成虫。

（三）免疫学试验

以各种丝虫抗原进行的免疫学试验有较高阳性率，但有假阳性结果，故不能作为确诊依

据，仅用于流行病学调查。

（四）X线和其他检查

乳糜尿病人进行逆行肾盂造影可见肾盏或肾周有造影剂外溢现象。

班氏丝虫病患者阴囊区进行超声波检查时可发现扩张弯曲的淋巴管及成虫。

【诊断和鉴别诊断】

曾在流行区旅居，有反复发作的淋巴结炎、逆行性淋巴管炎、乳糜尿、精索炎、象皮肿等临床表现者，即可考虑丝虫病的可能。外周血中找到微丝蚴，诊断即可确立。微丝蚴阴性者可采用大剂量乙胺嗪（海群生）作治疗性诊断。如出现发热、淋巴系统反应和结节，诊断即可成立。必要时可作结节活组织检查寻找成虫。

丝虫病急性期的淋巴管炎和淋巴结炎应与细菌性者相区别，后者的中毒现象、局部疼痛和压痛较显著，淋巴管炎自下而上向局部淋巴结发展，血中中性粒细胞增多。晚期腹股沟淋巴结肿大形成的肿块需与腹股沟疝区别。精索炎和附睾炎应与附睾结核鉴别。

【预后】

丝虫病一般对生命威胁不大，但反复发作的淋巴管炎、淋巴结炎和晚期象皮肿影响劳动力，顽固、持续性乳糜尿可导致营养不良、体重减轻、贫血等。

【治疗】

（一）病原治疗

1. 乙胺嗪　迄今为止，乙胺嗪仍为治疗淋巴丝虫病的首选药物，对成虫及微丝蚴皆有杀灭作用。治疗班氏丝虫病时，一般采用 7d 疗法，每天 600mg，分 2～3 次服用。间歇应用 3 个疗程后，微丝蚴的阴转率可达 90%～99.8%，结节出现率为 30%～40%。也可采用 1～1.5g 顿服，连续服药 2～3d。治疗马来丝虫病多采用大剂量短程疗法，1g 夜晚顿服后，微丝蚴阴转率可达 82.8%；间歇应用 3 个疗程时，阴转率为 96.3%。如采用 1.5g 顿服，3 个疗程可全部转阴。结节出现率达 50%以上。

乙胺嗪毒性甚低，偶可引起食欲减退、恶心、呕吐、头晕、失眠等。治疗期间的不良反应主要由于成虫和大量微丝蚴死亡引起的过敏反应，包括寒战、高热、头痛、全身肌肉酸痛、皮疹、瘙痒等。个别病人可发生喉头水肿和支气管痉挛导致窒息，有时甚至死亡。暂时性蛋白尿和血尿、肝肿大和压痛亦偶有所见。马来丝虫病病人出现的反应较班氏丝虫病病人为重，血中微丝蚴计数高者反应也较重。抗组胺药、阿司匹林、泼尼松（强的松）等可减轻或预防反应。

有活动性肺结核、严重心脏病、肾病、肝病和急性传染病者以及 3 个月以下、8 个月以上孕妇和月经期妇女均应暂缓治疗。儿童应先驱蛔虫以防蛔虫性急腹症的发生。

2. 呋喃嘧酮　为我国创制的抗丝虫药，在体外对马来丝虫成虫和微丝蚴有直接杀灭作用。治疗班氏丝虫病的总剂量为 140mg/kg（每天 20mg/kg，分 3 次服用），疗程 7d。治疗后 1d 和 6 个月的微丝蚴阴转率分别为 66.8%和 79.2%。很多患者出现淋巴系统反应，出现的结节经活组织检查发现有死、活成虫。治疗马来丝虫病的总剂量为 120mg/kg（每天 20mg/kg），共6d，治毕后 1d 和 6～8 个月的微丝蚴阴转率分别为 90.0%和 70.0%。呋喃嘧酮的不良反应与乙胺嗪相仿，以发热和消化道症状为主，对肝、肾、心功能无明显损害，如总剂量增至 200mg/kg时可使 ALT 升高。孕妇和育龄妇女不宜服用，有严重肝、肾、心脏病和胃溃疡者忌用。

（二）对症治疗

1. 急性淋巴管炎、淋巴结炎、精索炎、附睾炎等单纯由丝虫引起者病程自限，口服解热镇痛剂或泼尼松（强的松）可使症状缓解，有继发性细菌感染时应用抗菌药物。

2. 乳糜尿　发作时应卧床休息，少食脂肪，多饮水。如全身用药疗效不满意。以1%～2%硝酸银或12.5%碘化钠溶液作肾盂加压灌注有一定即时效果。进行肾蒂淋巴管结扎或淋巴管静脉吻合术可使乳糜尿得以消除或缓解。

3. 鞘膜积液、淋巴阴囊和阴囊象皮肿　应用外科治疗有一定效果。

4. 下肢象皮肿　可采用以绑扎为主的综合疗法，如肌内注射桑叶注射液加绑扎疗法、热烘绑扎疗法、音频绑扎疗法等；显微外科手术治疗下肢象皮肿可获满意效果。

【预防】

（一）控制传染源

在流行区进行普查、普治是预防丝虫病的重要措施。班氏丝虫病和马来丝虫病通过反复查治（3～4次）多可达到基本消灭丝虫病的标准。在班氏丝虫病和马来丝虫病高度流行区则采取对象治疗结合全民服药或全民食用乙胺嗪药盐法。全民服药每次剂量为6mg/kg，每周至每月1次，共服12次。乙胺嗪药盐浓度为0.3%，按每人每月吃盐500g计，每人每天服用乙胺嗪50mg，连服6个月，总剂量为9g。

（二）消灭传播媒介

在流行地区开展群众性防蚊、灭蚊工作，掌握“打早、打小、打了”的原则，消灭蚊虫。

## 附：罗阿丝虫病

罗阿丝虫病（loiasis）是罗阿丝虫（*Loa loa*）寄生于人体皮下组织所致的寄生虫病。

本病主要流行于非洲西部地区，我国援外和驻外人员有受感染而得病者。传染源为病人，借受染斑虻的叮咬而传播。

反复发作的皮肤游走性肿胀为本病的临床特点，其发生突然，常有不剧烈的前驱疼痛，伴红、热、痒，有胀感。肿胀一般如鸡蛋大小，多见于上、下肢，历时2～3d，自行消退。成虫寄生于人体皮下组织，经常以1cm/min的速度在皮下前后移动，移行时可产生刺痛、瘙痒、蚁走感、神经痛等症状，有时出现游走性肿胀。后者系成虫代谢产物或其他抗原产生的过敏反应，并非由于成虫移动的机械性刺激所致。成虫移行于眼周组织或穿越眼球时导致眼周肿胀，患者视线前有船样物移动，此症状有助于诊断。

旅居于流行区有游走性肿胀伴嗜酸性粒细胞增多者，即可初步诊断为本病。白天查血找到微丝蚴或游走性肿胀组织中找到成虫者即可确诊。

乙胺嗪对罗阿丝虫成虫、微丝蚴和感染性幼虫皆有作用。治疗过程中70%的病人可发生显著或中度过敏反应，包括游走性肿胀、瘙痒、一过性红色丘疹、头痛、关节痛、发热、恶心、呕吐等。脑膜脑炎或肾病综合征也可出现。治疗必须从小剂量（如0.7～1mg/kg，每天3次）开始逐渐增至每次200mg，疗程10～14d。呋喃嘧酮对本病也有一定疗效，总剂量为200mg/kg，10d分服，或每次300mg。

普查、普治病人，消灭传染源为重要预防措施。

成人每天口服乙胺嗪100～200mg或5mg/kg，连服3d，每月1次，可有效地预防罗阿丝虫感染。

## 盘尾丝虫病

盘尾丝虫病(onchocerciasis)是由盘尾丝虫(*onchocerca volvulas*)寄生于人体皮下组织所致的寄生虫病,流行于非洲和拉丁美洲,我国赴非洲援外及外交人员也有获得本病者。

感染后全身反应少见,但有下列表现:

1. 皮下结节为本病特征,于感染数月后开始出现。

2. 盘尾丝虫皮炎为丝虫代谢产物引起的过敏反应。

3. 微丝蚴引起的严重眼部病变在中美和非洲分别达30%和85%,失明者甚多。早期表现为结膜炎,以后出现点状角膜炎、虹膜睫状体炎、角膜混浊、瞳孔变形、脉络膜视网膜炎及视神经萎缩。

4. 淋巴结炎见于浅表淋巴结。

在流行地区有持续性的各类型皮疹、皮下结节和眼部病变等临床表现者,即应考虑本病的可能。刮取皮损处皮肤或皮下结节附近皮肤,撕碎后作显微镜镜检查,可见活动的微丝蚴。盘尾微丝蚴在皮肤也有昼现周期性,在中午微丝蚴密度最高。

苏拉明能杀灭成虫,以新鲜配制的10%水溶液作缓慢静脉注射。自小剂量(0.1~0.2g)开始,逐渐增至1g,每周给药1次,总剂量4~7g。应用苏拉明前,首先予以乙胺嗪或伊维菌素治疗。

乙胺嗪可杀灭微丝蚴,但对成虫无作用。感染严重、微丝蚴数量多者须自小剂量开始。

伊维菌素对成虫活力无影响,其杀灭微丝蚴的作用较乙胺嗪为强。乙胺嗪引起的严重全身反应和眼部病变加重现象等均未见于伊维菌素治疗组。

(刘裕昆)

## 第十五节 蛲虫病

蛲虫病(enterobiasis)为一种儿童常见的人体寄生虫病。主要症状为肛门周围和会阴部瘙痒。

【病原学】

蛲虫(*enterobius vermicularis*)虫体细小如乳白色线头,雌虫长(8~13mm)×(0.3~0.5mm),雄虫长(3~5mm)×(0.1~0.2mm)。虫卵呈长圆形,约30μm×60μm大小,卵壳厚,无色透明,两侧不对称,一侧稍扁平。虫卵在体外抵抗力强,阴湿环境更适宜,可存活2~3周以上。煮沸、5%石炭酸可杀灭虫卵。

成虫主要寄生在盲肠,重度感染者见于结肠内。雄虫交配后即死亡,雌虫发育成熟后,沿结肠向下移行,在夜间自肛门爬出,在肛门周围、会阴等处产卵。雌虫每天产卵10 000个左右,6h内即发育为感染性虫卵,雌虫产卵后即死亡。蛲虫无中间宿主,虫卵经污染手指、衣服、尘埃而经口感染,然后在十二指肠内孵出幼虫,最后寄生在盲肠,进一步发育为成虫。自摄入虫卵至发育为成虫需4~6周,雌虫寿命1~2个月。

【流行病学】

本病呈世界性分布,包括发达国家,温带、寒带地区感染率高于热带,城市高于农村。儿童感染远较成人为多。在集体儿童机构如托儿所、幼儿园以及家庭中易于传播与流行。根据

国内各地调查，托儿机构儿童感染率在30%～40%或以上。

（一）传染源

病人是本病唯一的终宿主，为传染源。

（二）传播途径

1. 直接感染　虫卵从肛门至手经口感染，患者手指或指甲缝中可发现虫卵，引起自身感染。

2. 间接感染　虫卵可通过内衣裤、被褥、地板、桌面、玩具等或食物引起间接感染。

3. 呼吸道感染　虫卵随尘埃飞扬，从口、鼻吸入而咽下引起感染。

4. 虫卵在肛门附近自孵，幼虫进入肠内导致逆行感染。

（三）易感人群

本病以儿童最多见，成人感染率较低。儿童在托儿机构感染后可引起家庭内传播，有家庭聚集性。男女感染率无显著差别。

【发病机制与病理】

蛲虫寄生数多少不一，自数条至千余条，虫体头部钻入肠粘膜吸取营养，引起肠壁细小溃疡。由于蛲虫寄生期短暂，肠粘膜病变轻微，常无嗜酸性粒细胞增高反应。蛲虫偶可穿破原有肠壁病变，侵入腹腔或阑尾，诱发急性或亚急性炎症；偶可侵入女孩阴道、子宫、输卵管，甚至腹腔，引起相应部位炎症。雌虫在肛门附近产卵，可引起瘙痒。长期慢性刺激可产生局部皮损、出血和继发细菌感染。

【临床表现】

肛门周围、会阴部瘙痒与虫爬行感为最主要症状，尤以夜间为甚。搔伤、局部炎症可引起局部肿痛，患儿常有睡眠不安、夜惊、烦躁、精神及食欲不振。一旦侵入肛门邻近器官，可引起异位性并发症。侵入尿道出现尿频、尿急；侵入阴道出现阴道炎；偶侵入腹腔引起肠系膜小脓肿、腹膜炎、阑尾炎或盆腔肉芽肿等相应症状。

【诊断】

有肛周、会阴处夜间瘙痒或虫爬行感应疑及本病，确诊需找到成虫或虫卵。因雌虫一般不在肠内产卵，故粪便内虫卵检出率仅5%左右。宜于小儿入睡2～3h后，仔细检查肛周皮肤皱褶处找到白线头样蛲虫即可确诊。以市售透明胶纸剪成4～5cm长，于清晨大便前以粘面向肛周皮褶处粘取虫卵，然后将此纸粘面铺于滴有盐水的玻片上，加一滴二甲苯，使虫卵清晰可见。本法至少连续检查3次，可提高阳性率。此外，用消毒棉签的一端，以生理盐水湿润，在肛周或会阴处涂抹，再涂于载玻片上镜检。

【治疗】

1. 苯咪唑类药物　阿苯达唑与甲苯咪唑（C型结晶）均为广谱驱虫药，儿童服阿苯达唑100～200mg，服甲苯咪唑100～200mg，治后虫卵阴转率可达90%以上。

2. 吡维胺（扑蛲灵）　本药干扰蛲虫的呼吸酶系统而起作用，按5mg/kg，一次顿服，儿童最大剂量为150mg，治后虫卵阴转率达90%。不良反应少，偶有恶心、呕吐、腹痛、感觉过敏。服药后1～2d内大便可染成红色，不必惊慌。

3. 噻嘧啶　本药对未成熟蛲虫无明显驱虫作用，剂量为10mg/kg，一次口服。肝病者慎用。疗效不如以上两药。

每晚睡前与便后可用10%氧化锌软膏涂抹，有杀虫与止痒作用。

【预防】

（一）加强卫生宣教

使托儿机构与家属了解蛲虫病的传播方式与防治措施。

（二）普查普治

在集体儿童机构或家庭内感染率超过50%时，可集体普治。7～10d后重复一次。

（三）切断传播途径

注意个人清洁卫生，防止重新感染。儿童穿满裆裤，防止因搔痒污染手指、指甲。饭前、便后洗手，勤换内衣裤。不吸吮手指。患儿勤洗肛周、会阴处皮肤，换下的内裤应煮沸消毒。此外，加强环境卫生，如玩具、桌椅、地板应常擦洗，玩具也可阳光照晒或用紫外线消毒。

（吴鸣鹤）

## 第十六节　旋毛虫病

旋毛虫病（trichinosis，trichinellosis）是由旋毛线虫（*trichinella spiralis*）引起的一种人、畜共患的动物源性寄生虫病。流行于哺乳类动物间，人因吃生或未煮熟的含幼虫包囊的猪肉以及肉制品而感染。主要临床表现为胃肠道症状、发热、肌痛、水肿和血嗜酸性粒细胞增多等。

【病原学】

旋毛虫是一种胎生线虫，雌虫长3～4mm，雄虫长仅1.5mm，通常寄生于十二指肠及空肠上段肠壁，交配后雌虫潜入粘膜或达肠系膜淋巴结，排出幼虫。后者多数由淋巴管或血管经肝及肺入体循环散布全身，但仅到达横纹肌者能继续生存发育。以膈肌、腓肠肌、颊肌、三角肌、二头肌、腰肌最易受累，其次为腹肌、眼肌、胸肌、项肌、臀肌等，亦可波及呼吸肌、舌肌、咀嚼肌等。于感染后5周，幼虫在纤维肌间形成0.4mm×0.25mm的橄榄形包囊，3个月内发育成熟（为感染性幼虫），6个月～2年内钙化。因其细小，X线不易查见。钙化包囊内幼虫可活3年（在猪体内可活11年）。成熟包囊被动物吞食后，幼虫在小肠上段自包囊内逸出，钻入肠粘膜，经4次脱皮后发育为成虫，感染后1周内开始排出幼虫。成虫与幼虫寄生于同一宿主体内。每条雌虫可产幼虫1 500条左右。雄虫交配后多数由肠道排出。

【流行病学】

一、传染源

猪为主要传染源，其次为其他食肉动物如鼠、猫、犬，以及野生动物包括狼、狐、熊、野猫等，故本病亦被认为是一种自然疫源性疾病。

二、传播途径

人因吞食含包囊的猫肉、狗肉、羊肉或野猪肉等而感染，暴发流行与食生肉习惯有关。

三、易感人群

人普遍易感，感染后有一定免疫力，再感染者病情远较初感染者为轻。

四、流行情况

本病散在分布于全球，以欧、美的发病率最高。国内人体旋毛虫病于1965年始见报道（西藏、云南各见1例）。近年来云南、四川、西藏、河南、湖北、黑龙江、吉林、辽宁、江西、广西等地均有本病流行，少数民族地区有生食或吃未煮熟的猪肉（西南地区）或熏烤狗肉（北方）

习惯的人群尤为多见。亦有因进食涮羊肉而发生旋毛虫病的报道。

【发病机制和病理】

旋毛虫致病作用的强弱与摄入幼虫包囊数及其生活力，以及宿主的免疫力等有关。轻者可无症状，重者可因而致死。按旋毛虫在人体的感染过程可分下列3期：

1. 侵入期（约1周） 脱囊幼虫钻入肠壁发育成熟，引起广泛的十二指肠、空肠炎症，粘膜充血、水肿、出血，甚至溃疡，故初期有肠道感染症状。

2. 幼虫移行期（2～3周） 感染后第2周，雌虫产生大量幼虫，侵入血循环，散布至全身各处。在幼虫移行过程中可引起炎症反应，如全身性血管炎和水肿。经肺时可损害肺毛细血管，引起肺出血等；心肌和心内膜充血、水肿、间质性炎症，甚至心肌坏死。侵入中枢神经系统时可引起非化脓性脑膜脑炎。组织坏死、毒素吸收可引起全身毒血症，嗜酸性粒细胞明显增多等。

3. 包囊形成期（感染后1～2个月） 因幼虫穿透作用和代谢产物的刺激而引起肌纤维的破坏，炎症细胞浸润，纤维组织增生，形成梭状包囊。随肌肉内包囊形成，急性炎症消退，全身症状减轻消失。

【临床表现】

潜伏期平均为1～2周（7～42d），临床表现可分为3期：

（一）侵入期（小肠期）

约半数于感染后1周内，有恶心、呕吐、腹泻（稀便或水样便，每天3～6次）、腹痛（上腹或脐部为主，呈隐痛或烧灼感）、便秘、食欲不振等胃肠道症状，伴有乏力、畏寒、发热等。少数病人可有胸痛、胸闷、咳嗽等呼吸道症状。

（二）幼虫移行期（2～3周）

感染后第2周，幼虫移行时引起显著异性蛋白反应。临床上出现弛张型高热，持续2d～2个月不等（平均2～4周）。部分患者有皮疹，多与发热同时出现，为多形性，可呈斑丘疹、荨麻疹或猩红热样，少数可有色素沉着。幼虫移行至横纹肌后引起肌炎，临床上有全身肌肉酸痛，局部有水肿，伴压痛与显著乏力。肌痛一般持续3～4周，部分可达2个月以上。肌痛严重，有皮疹者大多出现眼部症状。除眼肌痛外，常有眼睑、面部浮肿，球结膜充血，视物不清，复视和视网膜出血等。重度感染者的肺、心肌和中枢神经系统亦被累及。嗜酸性粒细胞常显著增多。

（三）包囊形成期（感染后1～2个月）

全身症状减轻，发热消退，但肌肉酸痛持续较久。

【诊断和鉴别诊断】

诊断依据：①病前1～2周摄食生猪肉史。②临床特点主要为发热、肌肉疼痛和水肿、皮疹等，初期可有胃肠道症状，血白细胞总数和嗜酸性粒细胞显著增多等。③确诊有赖于肌肉活组织检查找到幼虫和血清学检查。取腓肠肌或三角肌一小片，置两载玻片中压紧，低倍镜下观察，可见蜷曲的活幼虫。由于该法采样的局限性，在感染早期或轻度感染者易漏诊，需作免疫学检查以助诊断。以旋毛虫幼虫作为抗原进行皮肤试验，方法简便、灵敏度高，发病第2周后阳性率达90%，可持续数年。血清学试验于感染后2～4周开始阳性，如反应由阴性转为阳性，或抗体效价4倍上升有诊断价值。皂土絮凝试验阳性检出率可达97%，具微量、快速、简易等优点；间接血凝试验阳性检出率可达96%；对流免疫电泳操作简便、快速、反应特

异，但不够灵敏，抗原及血清用量大。近年来开展免疫标记技术，包括酶、荧光素、放射性核素等。用标记的抗体或抗原检测抗原抗体反应，有助于早期诊断。间接免疫过氧化物酶染色试验(IIP)采用感染动物肌肉的冰冻切片作为抗原，第一抗体为患者血清，第二抗体为辣根过氧化物酶标记的羊抗人 IgG 结合物，底物用二氨基联苯胺。虫体染成棕色为阳性反应，检测结果与 ELISA 和 IFA 相似。其优点为冰冻切片抗原可长期保存，不足之处为目测反应结果，难免带有主观因素。以上血清学方法在检测抗体上效果较好，检测抗原效果虽较差，但如抗原结果阳性，表明为现症感染，且有疗效考核价值。近年来制备特异单克隆抗体检测旋毛虫循环抗原为本病的诊断开辟了新途径。

本病应与食物中毒、细菌性痢疾、嗜酸性粒细胞增多的疾病如结节性多动脉炎、风湿热、皮肌炎以及钩端螺旋体病鉴别。

【治疗】

（一）*一般治疗*

症状明显者应卧床休息。给予充分营养和水分。肌痛显著者可予镇痛剂。有显著异性蛋白反应或心肌、中枢神经系统受累的严重患者，可给予肾上腺皮质激素。

（二）*病原治疗*

阿苯达唑为首选。在感染后 1～2d 内服药有预防作用；对移行期幼虫可使其崩解、吸收；对进入肌肉和包囊期幼虫疗效亦好。国内采用每天 15～32mg/kg，3 次分服，疗程 6～10d 的不同治疗方案，均取得良好疗效。必要时间隔 2 周可重复 1～2 个疗程。治疗后 2～3d 取患者肌肉活组织检查及小鼠接种，证实虫体全部死亡，疗效达 100%。部分病人于服药后 2～3d 有体温升高，与虫体崩解后所致异性蛋白反应有关。噻苯咪唑、甲苯咪唑等亦有良效。

【预防】

不吃生或未煮熟的猪肉及其他哺乳动物肉或肉制品是最简单而有效的预防措施。控制和管理传染源，改善养猪方法，提倡圈养，病猪隔离治疗；灭鼠；防止鼠粪污染猪圈；饲料煮熟以防猪感染是根本的预防措施。严格执行肉食品卫生检验制度是切断传播途径的重要环节。

（徐肇玥）

# 第七章　其　　他

## 第一节　发　　热

由于各种原因使个体的体温超过正常范围，通常认为口温高于 37.3℃，肛温高于 37.6℃，或 1d 体温变动超出 1.2℃时称之为发热。在大多数情况下，发热是人体对致病因子的一种病理生理反应。

【发热的病理生理】

（一）体温的调节

正常健康人的体温比较恒定，一般保持在 37℃上下的狭窄范围内（36.2～37.2℃）。个体间的体温虽可有一定的差异，但就每一个体而言，其体温的生理节奏性变化基本相同，这种体温的生理节奏是人们长期生活方式与习惯所形成的内部节律性。

正常健康人有比较恒定的体温，是由于体温调节中枢通过神经、体液因素调节产热与散热两个过程，使其保持动态平衡的结果。产热的主要来源是身体的代谢活动，而散热主要以辐射、传导、对流、蒸发等方式进行，人体主要散热部位为皮肤。神经、体液的调节包括温度感受器和体温调节中枢。前者即温度感受神经元，按其功能可分为温觉感受器（兴奋时，外周血管舒张，寒战受抑制，散热增加）和冷觉感受器（兴奋时，外周血管收缩，寒战，产热增加）。体温调节中枢在下丘脑。下丘脑前部是中枢性温度感受器存在的部位，下丘脑后部对体温进行整合调节。

生理学上采用调定点学说来解释下丘脑的体温调节中枢对体温调节的功能活动。下丘脑的体温调节中枢存在着与恒温箱温度调节器相类似的调定点，此调定点的高低决定体温的水平。人体的发热就是由于调定点受致热原作用后，对温热敏感性降低的结果。

（二）致热原与发热的机制

除由甲状腺功能亢进（包括甲状腺危象）、剧烈运动、惊厥或癫痫持续状态等情况导致的产热过多，或因皮肤广泛病变、充血性心力衰竭等所致的散热障碍造成的发热以及功能性低热外，其余原因所致的发热皆可能与致热原作用于体温调节中枢有关。

致热原是一类能引起恒温动物体温异常升高的物质的总称，基本可分为两类。

（1）外源性致热原，如病毒、衣原体、支原体、立克次体、螺旋体、细菌及其毒素、真菌、原虫、抗原-抗体复合物、致热类固醇、炎症的某些内源性因子、尿酸结晶、博莱霉素等，此类致热原分子结构复杂，不能透过血脑屏障，不能直接作用于体温中枢，而是通过宿主细胞产生内源性致热原作用于体温调节中枢，引起发热。

（2）内源性致热原是从宿主细胞内衍生的致热物质，体外细胞培养显示其主要来自大单核细胞和巨噬细胞，是一种小分子的蛋白质。近年来研究表明，淋巴激活因子、IL、干扰素、TNF 以及其他的细胞激活素在本质上有相似于内源性致热原的致热性。

内源性致热原如何作用于体温调节中枢引起发热的机制尚未完全清楚，其作用部位在接近视前区/下丘脑前部神经元的丰富血管网，即所谓器官性血管终板(organum vasculosum lamina terminalis,OVLT)。若切除 OVLT，即使在外周循环中注射内源性致热原或将内源性致热原注射至脑组织均无发热效应，故认为 OVLT 的内皮细胞不阻止内源性致热原进入脑组织，或当其接触来自循环的内源性致热原后，本身即可释放花生四烯酸类的代谢产物，花生四烯酸经环氧化酶激活产生代谢产物进入视前区/下丘脑的前部即可引起发热。此类代谢产物包括前列腺素、前列环素、血栓素等，多数学者认为前列腺素对发热起着关键性作用，尤以前列腺素 $E_2$ 的作用最强。由内源性致热原引起发热时，前列腺素 $E_2$ 在脑脊液中的浓度增高，而应用阿司匹林、吲哚美辛(消炎痛)等退热剂时可抑制前列腺素 $E_2$ 在脑内的合成而达到退热的作用。前列腺素 $E_2$ 可增加脑组织中环磷腺苷，后者可作为神经传递介质，导致体温调节中枢调定点的升高，进而引起发热。

【临床诊断步骤】

发热是临床上颇为常见的症状，然而其病因极为复杂，但如能详细询问病史，详尽地进行体格检查以及必要的实验室和辅助检查，则绝大多数的发热病因可以查明。

(一) 病史与体格检查在诊断中的重要性

详细采集病史与全面的体格检查是诊断的重要步骤。对发热病人尤应注意：

1.热型　许多发热性疾病具有特殊的热型，有时可起提示诊断的作用，常见的热型有：

(1)稽留热：多为高热常持续在 40℃上下，1d 间温差仅在 1℃以内，见于伤寒、斑疹伤寒、大叶性肺炎等。

(2)弛张热：体温在 39℃以上，但波动较大，1d 间温差在 2℃以上，但最低体温不到正常，较多见于风湿热、败血症、脓毒血症、肝脓肿、严重肺结核等。

(3)间歇热：1d 间温差大，波动在正常与高热之间，或高热期与无热期交替出现，如疟疾、肾盂肾炎、回归热、淋巴瘤、布鲁菌病及周期热等。

(4)不规则热：发热无一定的规律，热度高低不等，呈不规则波动，见于流行性感冒、阿米巴肝脓肿、肺结核、癌性发热等。

(5)波状热：热度逐渐上升，达高峰后又逐渐下降至低热或常温，如此反复有似波浪，可连续达数月之久，见于布鲁菌病等。

(6)消耗热：热度波动幅度更大，在 4～5℃之间，自高热降至常温以下，常提示毒血症严重，病情险恶，见于败血症等。

必须提到的是在疾病过程中，也可有两种或两种以上热型交互存在，如大叶性肺炎并发脓胸及肺脓肿等，热型可由典型稽留热变为弛张热。另一方面，由于抗菌药物的普遍应用，及时控制了感染；或由于解热药与肾上腺皮质激素的应用，也可使发热变为不典型。此外热型还与个体反应有关。例如老年人患休克型肺炎，发热可不高或甚至无发热。故对发热病人应按具体情况作出具体分析，才能对疾病作出正确的诊断。

2.发热的高低与热程　按照发热的高低与热程将其分为急性发热、长期发热和长期低热。热程在 2 周以内的发热称为急性发热，绝大多数的急性发热为感染性发热。病毒为主要病原体，属非感染者仅占少数，如药物热、血清病、内分泌危象、溶血现象、血栓栓塞病、痛风、急性白血病、高温中暑、脑溢血及少见的铸工热、恶性高热等。发热超过 2～3 周，体温一般在 38.5℃以上，称为长期原因不明发热，此组病人经进一步检查和随访后大多也可确诊，是一

组重要的疾病，详后讨论。长期低热者体温在37.5～38.4℃，持续4周以上。

3.发热伴随症状与体征的重要性　发热伴寒战，结膜充血，皮疹，呼吸道症状，神经系统症状，心血管系统症状，胃肠道症状，黄疸，肝、脾和淋巴结肿大，出血现象等均有重要参考价值。可按照症状与体征的特点作出相应的诊断。

（二）实验室检查在诊断中的意义

实验室检查在诊断中具有重要意义，但应根据具体病例有选择、有目的地进行，既不可过分信赖，也不可忽视检查结果，应结合临床表现分析判断。

血、尿常规简易可行，应列为常规检查，如结果阳性常可提供重要诊断线索。病原学检查、血清学检查、X线检查、CT及MRI、B型超声波、放射性核素、活组织检查等可视病情需要进行。长期原因不明发热及长期低热患者，当缺少特异性临床症状及体征时，应作全面的实验室检查，一旦有异常发现再予追踪。

（三）病因诊断的分析

依据病史、体格检查与实验室检查结果的综合分析，一般可得出发热患者的病因诊断。急性发热患者热程短，发热多伴有明显的伴随症状，病因诊断一般不困难。原因不明发热有特定的含义，长期低热也具有其特殊性，现分述如下。

1.原因不明发热　发热期限超过2～3周，体温在38.3℃以上，经完整的病史询问、体格检查，以及常规的实验室检查不能明确诊断者，称之为原因不明发热。其病因可概括为四大类，即感染、肿瘤性疾病、结缔组织—血管性疾病、诊断不明等。其中感染、肿瘤性疾病、结缔组织—血管性疾病等三大类概括了约80%以上患者的病因。但病因的分布受地理、年龄等因素的影响。在年龄方面可区分为3个不同的组别。6岁以下的原因不明发热患儿以感染性疾病的发病率为高。特别是原发性上呼吸道、泌尿道感染或全身感染；6～14岁年龄组则以结缔组织—血管性疾病和小肠炎症性疾病为常见的病因；14岁以上和成人组，虽然感染性疾病仍占首位，但肿瘤性疾病的发病率明显地增多。

有人将原因不明发热的诊断步骤作了如下的设想(图7-1)，按此临床思维，绝大部分的原因不明发热患者可明确病因诊断。据目前国内、外文献报道，感染性疾病约占40%，肿瘤性疾病与结缔组织—血管性疾病各约占20%，其他约占10%，始终原因不明约占10%。现将各组疾病的诊断要点分述如下。

(1)感染性发热：上呼吸道病毒性感染仅在儿童中可能是原因不明发热的病因，在成人原因不明发热中则较少见。从上海医科大学华山医院的资料来看，上呼吸道感染的自然病程约为2周。一般认为在感染性发热中全身性感染是主要的病因，然而近年来国外文献中认为局灶性细菌感染如肝、膈下脓肿或腹腔其他部位脓肿以及骨髓炎等更为多见。

1)结核病：国内早年报道约占长期发热病因中的1/4，国外60年代初的报道约占原因不明发热病因中的1/3，但近年来已明显下降，然而在免疫缺陷或免疫抑制剂治疗者仍需警惕。引起长期发热的结核病主要是粟粒性结核，病变可波及肝、脾、骨、肾、脑膜、腹膜、心包等。造成诊断困难的原因是肺部X线检查在早期可以完全正常，其次是结核菌素试验可呈阴性反应。有认为多次仔细的眼底检查可以发现脉络膜的结核结节有助于粟粒性结核的早期诊断。粟粒性结核患者肝与骨髓常被累及，肝损害早于骨损害，活组织检查有助于确诊，骨髓穿刺并无帮助。肺外结核如结核性脑膜炎、结核性腹膜炎、心包炎、生殖泌尿道结核亦可作为原因不明发热的病因。

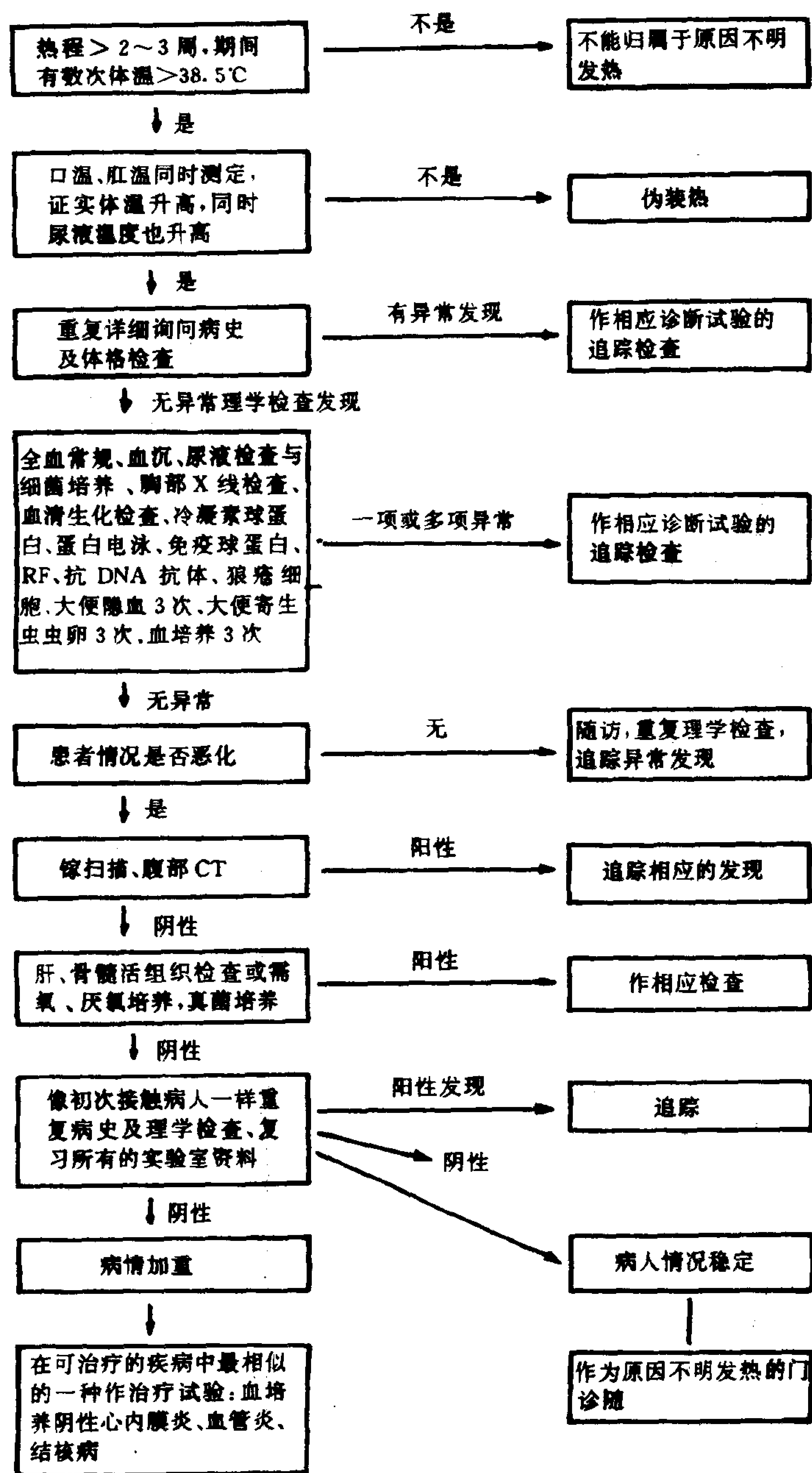



**图7-1** 原因不明发热的诊断步骤

2)伤寒、副伤寒：国内原因不明发热患者中伤寒、副伤寒占病因比例仍然较高，造成诊断困难的原因是某些伤寒患者缺少特殊中毒症状、相对缓脉、典型皮疹，肥达反应阴性者也占相当比例。病程可因合并血吸虫病、结核或不规则抗菌治疗而迁延数月。华山医院见到最长热程达101d，平均为33.58d。但发病仍有季节倾向。必须指出的是，业已沿用90余年的肥达反应的诊断价值受到了异议，不少学者认为该试验无特异性，其结果存在着混乱现象。尤

其是非伤寒性热病可出现阳性结果，如肿瘤性疾病（淋巴瘤、各种实体性肿瘤）、结缔组织疾病（系统性红斑狼疮、白塞病等）、非伤寒的急性感染性疾病（病毒性肝炎、肺炎、结核病、肝脓肿）、溃疡性结肠炎等可有高效价阳性的肥达反应。出现肥达试验假阳性的机制尚未阐明。

3）感染性心内膜炎：感染性心内膜炎是长期发热中的常见病因，典型病例诊断多无困难，但下列情况常造成诊断困难：①缺乏心脏杂音的心内膜炎，如感染累及心脏右侧时杂音可以缺如。②血培养阴性的心内膜炎，有7%～28%的感染性心内膜炎未能检出细菌，可能由于事前多已应用抗生素。病变累及心脏的右侧。特殊感染因子如立克次体、真菌等是由于培养方法不当等所造成。③无心脏杂音、血培养又阴性的心内膜炎，病变仅累及右侧心脏时即可如此，但甚罕见。持久不明原因发热及复发性肺栓塞提示本病的可能。近年来认为微需氧或厌氧菌或L型细菌均可引起感染性心内膜炎，因此对某些病例应作厌氧培养及L型细菌的培养。超声心动图能探测到赘生物所在部位、大小、数目和形态，颇具诊断价值。

4）败血症：败血症一般热程短、毒血症状明显，常有入侵门户，较少表现为长期原因不明的发热。金黄色葡萄球菌败血症患者热程可长达半年之久，有关节痛、蛋白尿、骨质破坏等造成诊断上的困难。然而金黄色葡萄球菌败血症可找到入侵途径，有一过性皮疹，关节症状以髋关节为主，大多有迁徙性病灶（肺、肝、骨）。金黄色葡萄球菌骨髓炎在X线上表现增生大于破坏等特点有参考价值。

5）腹腔内感染或其他部位脓肿：在国外，有人认为腹腔内感染是原因不明发热中最常见的病因，尤其以肝脓肿和膈下脓肿最为多见，如临床上有发热、肝肿大压痛、右横膈活动受限、黄疸等。肝脓肿诊断并不困难，但上述常见症状可只出现于疾病的后期，如肝痛可缺如或晚至发热3个月后才出现。在病程早期，发热可为唯一的症状，但患者的血清AKP大多升高，血清白、球蛋白比例下降，甚至倒置，后者提示原有肝病存在。有人认为阿米巴肝脓肿多见于男性，而细菌性肝脓肿两性差别不大，后者常为多发性。放射性核素肝扫描、肝CT及MRI、肝动脉造影等均有助于早期诊断。

膈下脓肿的临床症状取决于疾病的期限和病变的位置。早期可仅有畏寒、发热、白细胞升高等，而无局部定位症状，随病程进展始出现肋下疼痛和压痛。胸膜渗出、下叶肺不张、病侧横膈活动受限或消失。肺、肝联合扫描是诊断膈下脓肿较好的方法。必须强调本病单纯化学药物治疗效果甚微，应及早明确诊断，并作外科引流。

除腹腔脓肿外，有时齿龈脓肿和脑脓肿也可能是原因不明发热的病因。文献中称之为牙源性发热、慢性齿槽瘘及齿龈脓肿，热程可长达数月。

6）胆道感染：包括上升性胆管炎、胆囊炎、胆石症、胆囊积脓，常有畏寒、寒战、间歇性高热（charcot fever），外周血白细胞计数增高，肝功能大多正常但AKP可明显增高。

7）慢性尿路感染：可缺少尿路刺激症状，尿常规可以正常（慢性尿路感染可以间歇性排脓尿），但尿培养阳性可以确诊。

8）其他各种感染：包括螺旋体、立克次体、衣原体、L型细菌、病毒、真菌感染等。

（2）肿瘤性发热：肿瘤性疾病常可表现为长期原因不明发热，以淋巴瘤、恶性组织细胞病、肾上腺瘤、肝脏肿瘤、肠道癌肿等较为常见。发热与肿瘤组织迅速生长造成的坏死、肿瘤细胞的浸润、人体白细胞对组织坏死与其他炎症刺激的反应，以及肿瘤组织本身释放内源性致热原等有关。

1）淋巴瘤：淋巴瘤以发热为主要症状或首发症状者占16%～30%，病变在深部者尤然，

周期热最具特征，Pel-Ebstein 型热（3～10d 的发热期与无热期交替）常提示霍奇金病。周期热型淋巴瘤病程较长，最长可达 3～4 年。浅表淋巴结肿大可以不明显，但淋巴结与肝、脾大小可随体温上下而有增加或缩小。输尿管正常径路的移位，常提示腹膜后淋巴结肿大。无其他原因可解释的血清尿酸持续增高可能是诊断的线索（因肿瘤细胞代谢旺盛）。无创伤性检查：CT、B 型超声波、MRI 等均有助于了解腹腔与腹膜后有否肿大的淋巴结。

抗惊厥药物如苯妥英钠（乙内酰脲）类药物可引起淋巴瘤样临床表现，包括淋巴结肿大，发热，皮疹，嗜酸性粒细胞增多，肝、脾肿大等。淋巴结活检切片显示正常结构消失、单核—巨噬细胞增生，分裂相易见，嗜酸性粒细胞浸润等类似淋巴瘤的病理变化，但找不到里—斯细胞。停药后临床症状及病理变化均可消失。

2）肝肿瘤：肝癌可引起长期原因不明发热为众所周知。国内以原发性肝癌为多，国外则以转移性肝癌为多。临床如遇有发热、剧烈的右胁痛、肝肿大（有结节）、黄疸、腹水、体重减轻等一般诊断并无困难。早期以发热作为主要表现时诊断令人迷惑，常伴有类白血病反应。血清 AKP 升高有助于诊断，血中甲胎蛋白定性和定量检查有确诊价值，但必须指出的是甲胎蛋白阴性者占肝细胞癌的 10%。无创伤性检查：B 型超声波、CT、MRI 等均有助于定位诊断。放射性核素肝扫描具有一定的诊断价值，选择性肝动脉造影诊断的正确率达 92%以上，直径＜1cm 的结节亦可检出。

3）恶性组织细胞病：其发热和临床表现与淋巴瘤相似，病情较淋巴瘤凶险，多呈进行性，平均病程 2～4 个月。血象三系列明显减少，出血倾向常显著。肝、脾多呈进行性肿大，脾肿大尤著。反应性组织细胞增多有时酷似恶性组织细胞病，一般认为吞噬性组织细胞不能作为恶性组织细胞病诊断的主要依据，而应强调有异常组织细胞或多核巨型组织细胞，在淋巴结中不仅有异常组织细胞，还可以见到组织结构的破坏。

4）白血病与其他实体性肿瘤：急性白血病可伴有发热，诊断并无困难。造成诊断困难的是非白血病性白血病的白血病前期（preleukemia），外周血象可以正常，骨髓涂片亦无法确定诊断。通常认为白血病前期以发热为主要表现者占 10%～30%，除发热外尚有贫血、紫癜、粒细胞减少等表现，发热多见于单核细胞性白血病的前期。

肾肿瘤、肾上腺瘤、鼻咽癌、结肠癌均可引起长期发热。肾癌很隐匿，约 10%的肾癌患者以发热为主要表现，肿瘤切除后发热即可中止。此种肿瘤细胞在试管内能合成和释放内源性致热原，而无发热的肾癌患者，其肿瘤细胞则不能释放内源性致热原。B 型超声波、CT、选择性肾动脉造影颇有助于诊断。结肠癌可能穿透浆膜形成结肠旁脓肿，息肉状癌坏死与脓肿形成均可引起发热。

（3）结缔组织—血管性疾病：这是数量相当多的一组疾病，包括系统性红斑狼疮、Still 病、药物热、多发性肌炎、结节性多动脉炎、风湿热、混合性结缔组织病等。

1）系统性红斑狼疮：多见于年轻女性，若临床表现典型，诊断多无困难，但部分病例仅以发热为主要表现而缺乏典型皮疹。12%～20%的患者外周血狼疮（LE）细胞阴性。发热可能是早期表现，可伴有雷诺现象和网状青斑，后者虽不特异，但如出现，应做有关的血清学试验。抗核抗体是自身对各种细胞核成分产生的相应抗体的总称，80%～95%以上的病例抗核抗体试验阳性，尤以活动期为高，血清效价＞1：80 具诊断价值。近年来各地开展的抗 DNA 抗体等更具特异性。抗天然或双链 DNA 抗体（抗 n-DNA 或 ds-DNA 抗体）特异性高，常提示患者有肾损害、预后差。抗变性或单链 DNA 抗体（抗 d-DNA 或 ss-DNA 抗体）则特异性

差，服用普鲁卡因酰胺、异烟肼等引起狼疮样综合征时均可出现阳性。抗核蛋白(DNP)抗体往往仅在活动期中出现。抗盐水可提取核抗原抗体(抗 ENA)中 Sm 抗体阳性率不高(仅20%～25%)，但具较高特异性。抗核糖核酸蛋白(RNP)阳性病例往往不累及肾脏，是预后较好的一种类型。

2)类风湿关节炎：有认为原因不明发热中约6%归因于类风湿关节炎。在6岁以下的儿童中则很少见到，8%见于较大的儿童。少年类风湿关节炎(Still 病)关节表现轻微或缺如，但可有高热、复发性皮疹、淋巴结肿大、心肌炎、肺炎、虹膜睫状体炎，外周血白细胞可明显增高，中性粒细胞亦增多。发病多见于15～16岁的少年和20～30岁的成年人，有的可在儿童期发病，间隔10年无症状，而在成年时再出现症状。本病缺乏特异性诊断，在除外其他疾病后始能作出确诊。比较少见的 Reiters(赖特)综合征除类风湿关节炎外，同时有尿道炎、结膜炎等表现。先出现尿道炎，可持续数周，关节症状可较迟出现，全身症状有发热、腹泻、心肌炎等。病程有时为2个月，长者达年余。Felty 综合征是类风湿关节炎中更为少见的类型，除类风湿关节炎的表现外，尚有外周血白细胞下降(常$<2\times10^9$/L)、临床上无其他病因可解释的脾肿大。

3)药物热：患者可仅以发热为主要表现，常与特异性体质有关。往往先有感染，于用药之后发生药物热，故两者容易混淆。药物热一般有恒定的潜伏期，于给药后7～10d以上发生，热型无特异性。药物热实系过敏性血管炎，可同时伴发荨麻疹、肌肉关节痛等血清病样反应，一般状况较好。血嗜酸性粒细胞增多，中性粒细胞减少或缺乏。停药后发热一般在48h消退，但可视药物排泄或代谢速度而异。如患者再次服用同种药物，很可能在数小时内再次出现发热。各种抗生素、磺胺、异烟肼、丙基硫氧嘧啶、对氨水杨酸、苯妥英钠等均可引起药物热。

4)亚急性甲状腺炎：少数患者可有甲状腺局部压痛，持续发热，急性期患者甲状腺吸碘率降低，血清中$T_4$升高，呈分离现象有助于诊断。

5)变应性亚败血症：本病症状无特异性，应排除其他疾病后作出诊断，故诊断必须审慎。事实上本综合征与 Still 病很难区分，有人认为两者实为一个病。由于本综合征名称沿用时间较久，为了便于查考仍将其专门列开。

6)混合性结缔组织病(MCTD)：1972年 Sharp 提出本病是独立的疾病，以女性多见(约占80%)。症状不一，可如红斑狼疮或硬皮病样，或以皮肤炎症表现为主，但又难以确定究属哪一种疾病。其中雷诺现象尤为突出(见于90%病例)，可早于其他症状几个月或几年出现。约2/3雷诺现象患者有食管蠕动低下，手呈弥漫性肿胀，失去弹性，不易捏起，手指呈腊肠样，皮肤硬化。面硬肿，皮肤紧张增厚，弹性差。肾脏轻度或不累及，加之高效价抗 RNP 抗体，一般可以作出诊断。必须注意的是重叠结缔组织病者的症状多同时符合两种以上疾病的诊断，且无高效价的抗 RNP 抗体。以往认为 MCTD 累及肾脏者少，对皮质激素疗效好，预后佳，但近年来发现成人病死率为4%～7%。儿童病例病情每较凶险，心和肾受累较成人为多，可有严重血小板低下。

(4)其他

1)肉芽肿性疾病：引起原因不明发热的肉芽肿性疾病主要有肉芽肿性肝炎、结节病、局限性回肠炎、老年性颞动脉炎。

2)伪装热：常见于女性，热程长(可超过6个月)但无消耗性改变，1d内体温多变，无规律性，脉搏与体温不成比例，退热时无出汗，皮肤温度与体温不成比例等为诊断的线索。观察

下测量肛温可弄清诊断。

3)家族性地中海热(FMF):常有原因不明的间歇性发热,一般从儿童时期开始,除发热外可有腹膜、胸膜浆液性炎症、特征性皮损(痛性红斑),偶尔有关节痛、头痛等症状。常有自发性缓解和复发交替,发作时白细胞增高、血沉增快,缓解时恢复正常。本病多见于犹太人、阿美尼亚人、阿拉伯人,但亦可见于其他民族如西欧人。无特殊治疗,近年来有人报告用秋水仙碱可预防发作。国内不一定有本病,但确有原因不明的周期热患者,热程较长,发热周期不很规则,激素与解热镇痛药可退热(个别病例激素并不能退热)。华山医院曾较长时间随访数例周期热患者,其病情经过良好,采用综合治疗后病情自行缓解。文献报道有些周期热患者发热时血中非结合原胆烷醇酮增加,并命名为原胆烷醇酮热,以示不同于地中海热。

2. 长期低热　体温(口温)37.5～38.4℃持续4周以上者称长期低热。由感染性疾病引起者占40%,非感染性疾病占57%,原因不明占3%。

(1)感染性

1)结核病:任何部位,如肺、肠、腹膜、淋巴结、肾、关节、盆腔等的结核均可引起长期低热。除局部症状外,若患者血沉增快,结核菌素1:10 000稀释度皮内试验呈强阳性反应,而未发现其他发热原因,则有一定参考价值,可采用抗结核治疗试验。

2)病毒性肝炎:慢性活动性和迁延性肝炎患者可有长期低热,以青年女性为多,常伴有食欲不振、乏力、腹胀、肝区隐痛等症状,而肝功能试验大多正常。文献报道认为,肝病时肝内类固醇代谢障碍,患者血中非结合还原原胆烷醇酮增多,则可引起类固醇热。

3)慢性尿路感染:为女性病人常见的低热病因。部分病人可无明显的尿路刺激症状,甚至尿常规检查也可正常,而仅以低热为唯一临床表现。疑为尿路感染所致的低热时,应反复多次地进行尿常规检查和培养,清洁中段尿每高倍视野有5个以上白细胞,细菌培养阳性,且菌落计数$>10^5$/ml时,则诊断可以成立。

4)慢性病灶感染:慢性病灶感染如牙周脓肿、鼻旁窦炎、胆囊或胆道感染、前列腺炎、慢性盆腔炎等均可引起低热。但找到病灶不能即认为是低热的病因,应视病灶清除后低热是否消退而定。

5)布鲁菌病:本病可表现为长期低热,伴乏力、头痛、关节痛、出汗和其他类似神经官能症的症状。结合接触史、布鲁菌凝集试验阳性可确定诊断。

6)CMV感染:本病的临床表现可为持续性低热、慢性肝脏病变或类似传染性单核细胞增多症。诊断有赖于补体结合试验,CMV-DNA检测,尿上皮细胞中可发现CMV包涵体和血、尿的病毒分离。

(2)非感染性

1)结缔组织病:非典型的风湿病可引起长期低热,亦多见于女性,常伴有关节痛和心动过速等症状。血沉、粘蛋白、血清抗链球菌溶血素“O”均可增高。抗风湿治疗效果良好。其他结缔组织病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等在病程的早期典型症状出现前亦可有长期低热。

2)内分泌腺病:持续性低热为甲状腺功能亢进常见症状,结合临床其他表现和甲状腺功能测定可确定诊断。嗜铬细胞瘤有阵发性高血压、心率增快、基础代谢率增高等,因此病人可有低热,肾上腺B型超声波、CT等检查有助于诊断。尿中测定儿茶酚胺及其代谢产物是重要的诊断手段。

3)间脑综合征：间脑综合征病人的体温上午较下午高，身体两侧体温可明显不同，持续性低热多见，对解热药无反应或呈倒错反应，结合其内分泌代谢障碍和自主神经功能紊乱表现等，诊断不甚困难。

4)恶性肿瘤：恶性肿瘤有时也表现为低热，当老年患者出现原因不明的低热时，应除外恶性肿瘤，特别是实体性肿瘤，应详细进行有关检查。

5)功能性低热：除月经前期低热、妊娠期低热以及在高温环境下引起的生理性低热外，功能性低热可分为神经功能性低热与感染后低热两类。前者多见于青年女性，长期低热可长达数月或数年。有些患者低热有季节性，出现于夏季，且每年如此。体温在一昼夜内波动幅度较小，往往不超过 0.5℃，且口腔、腋窝与直肠温差不大，甚至可出现腋温大于口温、口温大于肛温的反常现象。两侧腋温可相差 1℃以上。体温昼夜规律失常，晨间体温反较午后为高。不少患者伴有神经功能不稳定的表现，如脸色潮红、皮肤划痕症、心动过速，甚至暂时性血压升高等自主神经功能紊乱或神经官能症表现。但患者一般情况好，体重无变化，虽经各种药物治疗无效，但不经治疗也可自行消退。急性病毒或细菌感染得到控制后，高热消退但可出现持续较久的低热，并伴有乏力、食欲不振等现象，此种发热可能与体温调节中枢功能失常或自主神经功能紊乱有关。例如急性链球菌感染控制后，病人可出现低热、关节痛和自主神经功能紊乱症状，抗“O”可增高，但血沉正常或轻度增高，此种情况称为“链球菌感染后状态”。

【治疗原则】

对发热病人应按前述诊断方法与步骤进行详细检查，以求明确诊断。然后针对病因作出相应的处理和治疗。除特殊情况外，一般不能随意应用退热剂、肾上腺皮质激素或抗菌药物，以免改变其原有热型或其他临床表现，使诊断发生困难，延误必要的治疗。对急性高热病者疑为感染性发热且病情严重时，可在必要的实验室检查和各种培养标本采取后，根据初步临床诊断予以相应的抗菌治疗。

关于退热剂的应用意见尚未统一。有认为退热剂会改变热型，影响诊断与预后的判断，以及影响对治疗的估价。某些药尚可影响病人的防御功能，如阿司匹林可抑制干扰素，延长病毒的脱壳；水杨酸可降低实验动物的存活率。但对于高热中暑、手术后高热、高热谵妄、婴幼儿高热等应采取紧急降温措施。

退热剂降温应审慎，体温骤然下降伴大量出汗时，可导致虚脱或休克，老年人和体弱者尤应注意。

物理降温也可作为紧急降温措施，降温效果显著，酒精、温水擦浴尤为常用，冰袋或冷水袋置于前额、腋窝、腹股沟部冷敷亦可一试，但后者降温效果略逊。高热中暑时病者常处于过高热，可将病人浸入冷水或冰水浴盆中，并加用皮肤摩擦等措施，以期达到迅速降温的目的。有条件时，同时降低室温(使室温维持在 27℃左右)，降温效果则更为理想。

长期低热病者除结核和局灶性感染外，细菌感染仅占少数，因此对这些病人不宜盲目应用抗菌药物或退热剂。

(翁心华)

## 第二节 医院内感染

医院内感染(nosocomial infection)系指患者入院时不存在或不处于潜伏期,而在入院后发生的感染。医院内感染不仅可在住院患者的个体中发生,还可在医院这一特定的环境中、在医院内人群中发生流行。医院内感染与医院外感染不同,其特点为:①病原微生物以革兰阴性条件致病菌为多见,部分亦可由真菌、病毒及原虫引起;②多数患者有严重影响机体免疫防御功能的原发病和夹杂症;③病原菌对常用抗生素多数耐药,因而病情常较严重,病死率较高。

【病原学】

据文献报道,65%的医院内感染由单一病原体引起,20%则由复数病原体所致,其中需氧菌占91%、真菌6%、厌氧菌2%,余为病毒、原虫和其他寄生虫。随着实验诊断方法的更新和新抗生素的应用,一些新发现的或罕见的病原体已成为80年代医院内感染的重要课题。

(一) 细菌

革兰阴性杆菌是引起医院内感染的主要致病菌,最常见的病原菌为肠杆菌科细菌和假单胞菌,可引起医院内呼吸道、尿路和伤口感染。医院内发生的败血症病原菌中70%为革兰阴性菌。由于抗生素的广泛使用,革兰阴性菌耐药性问题日趋严重。近年来有多重耐药的假单胞菌、克雷伯菌、变形杆菌和沙雷菌引起的医院内感染流行的报告。

金黄色葡萄球菌和肠球菌是医院内感染最常见的革兰阳性菌,前者可致伤口、下呼吸道和皮肤感染,后者则主要引起尿路感染和伤口感染。凝固酶阴性葡萄球菌感染可发生在重症和免疫缺陷患者中,也见于骨科人工装置、脑脊液分流管和人工心脏瓣膜等手术后。A群溶血性链球菌常引起手术后伤口感染,B群溶血性链球菌为新生儿败血症和脑膜炎的主要致病菌。

新近发现的医院内感染致病菌有嗜肺军团菌,此菌可引起医院内肺炎的暴发流行,还可引起软组织和动静脉瘘的感染。生长较快的龟分枝杆菌和偶发分枝杆菌,可在心脏手术后造成胸骨骨髓炎、心包炎和心内膜炎及其他外科手术伤口感染。胎儿空肠弯曲杆菌可致医院内细菌性腹泻暴发流行。棒状杆菌属JK菌群可在易感人群中造成医院内败血症和手术后伤口感染。

类杆菌和其他厌氧菌已成为医院内感染的重要致病菌,如:①胃肠道或妇科手术后感染;②吸入性或坏死性肺炎、肺脓肿、脓胸等呼吸道感染;③癌肿、糖尿病或淋巴网状内皮细胞疾病病人的感染;④应用免疫抑制剂、激素或对厌氧菌无抗菌活性的抗生素后发生的感染。有报告美国医院的妇科原发性败血症主要系类杆菌引起。由丙酸杆菌所致的败血症和心内膜炎也并非罕见。抗生素应用后发生的腹泻由艰难杆菌所致,且可在医院内播散。

(二) 真菌

念珠菌、曲菌和其他真菌为两重感染的常见致病菌,多见于免疫缺陷患者的感染。念珠菌除常为医院内肺部感染和消化道感染的病原菌外,尚可在静脉保留插管时引起败血症。星形诺卡菌可在系统性红斑狼疮、柯兴综合征及肺泡蛋白沉积症患者中引起肺炎或并发颅内感染。烟曲霉菌、黄曲霉菌可致医院内肺部感染和皮肤感染。医院内皮肤毛霉菌感染可来自

污染的绷带和胶布等粘附物品。

（三）病毒

常见的病毒性医院内感染有HBV、HCV和HAV，风疹病毒，甲型和乙型流感病毒，呼吸道合胞病毒、副流感病毒和腺病毒所致的呼吸道感染。由轮状病毒和诺瓦克因子(Norwalk agent)所致的腹泻多见于婴儿和老年病人。单纯疱疹病毒、CMV和水痘—带状疱疹病毒亦可在医院内形成流行。一些少见的病毒如拉沙热病毒、马尔堡病毒和埃波拉病毒亦可在患者和工作人员中传播。

（四）其他

沙眼衣原体所致的结膜炎和肺炎见于新生儿。生殖系支原体和尿素支原体可寄居于肾移植病人。卡氏肺孢子虫和弓形体可感染免疫缺陷患者。输血时可传播疟疾。阿米巴原虫、犬弓首蛔虫和粪类圆线虫的感染常见于精神病病人或智能低下的儿童。

【流行病学】

（一）发病率

1983年我国21家医院11 295例患者调查表明，医院内感染发生率平均为8.4%，其中下呼吸道占26%、外科小伤口18%、外科大伤口13%、皮肤13%、尿路11%、其他19%。可见在我国医院内感染也是一个应予充分重视的问题。

（二）传染源

携带病原体的医院内病人、工作人员及探望者皆可作为传播感染的传染源。按病原体的来源途径大致可分为3种：①自身感染又称内源性感染，是由患者的皮肤、口腔、咽部和胃肠道携带的正常菌群或住院期内新的寄居菌所致；②交叉感染，病原体主要来自医院内的其他患者、医护工作人员、污染的医疗器械和水、食物、空气等；③环境感染，受医院环境中细菌的侵袭或寄居所致。革兰阴性杆菌能在潮湿环境中存活数月或数年，且可繁殖。革兰阳性球菌则分布于空气、尘埃和体表。革兰阳性芽胞厌氧菌对外界抵抗力强，生存期长，能通过空气、未消毒物品、伤口渗出液等感染病人。上述后两种感染又称为外源性感染。

（三）传播途径

医院内感染的传播途径有4种，最常见为接触传播，由病人间、病人和医护人员间的直接接触所致。其次亦可通过未被彻底消毒灭菌的物品(在内窥镜)间接传播，或通过公用的被污染的设施及物品传播。医院工作人员的手将病人的病原菌传播至另一病人中起着重要的作用。母亲子宫颈或阴道的病原菌在临产时传给新生儿的现象属接触性传播，母亲阴道有B群链球菌寄居或单纯疱疹病毒感染者可使新生儿遭受相应病原体的感染。新生儿的李斯德菌病、沙门菌感染、沙眼衣原体感染、淋病皆为临产时母婴传播的结果。第3种为空气传播，可见于流感、结核病、疱疹、曲菌感染等。葡萄球菌和链球菌虽可经空气传播，但较接触传播为少。手术室空气消毒可使手术后感染减少，提示某些伤口感染系空气传播。较少见的是虫媒(如蚊、蜱、虱等)传播，如疟疾、流行性乙型脑炎和立克次体疾病等皆系虫媒传播所致。

（四）易感人群

新生儿、老年人、糖尿病、慢性肝病、晚期恶性肿瘤等患者容易发生医院内感染，条件致病菌在细胞或体液免疫缺陷病人中皆可致病而形成医院内感染，如急性白血病、多发性骨髓瘤、霍奇金病、严重烧伤等。各种医疗器械的使用(如各种导管、插管等)、激素和广谱抗生素的长期应用亦为发生医院内感染的危险因素。

【各类医院内感染的临床特点和防治】

医院内感染和医院外感染一样可波及每一个器官组织，其临床表现与医院外感染相似。

（一）尿路感染

尿路感染为最常见的医院内感染，其发病率为2%～5%，病死率为12.7%。约75%的感染与尿路器械操作或留置导尿管有关。导尿管留置时间和感染发病率有关。据报道，如在手术后72h内拔去导尿管，感染率7.2%；导尿管放置8～14d者，感染率上升至45%。在长期放置导尿管情况下，即使应用推荐的封闭式导管引流仍会产生感染。

恶性肿瘤、酒精性肝硬化、中枢神经系统病变、进行性动脉硬化伴肾功能不全和糖尿病伴周围血管闭塞性病变等导致全身抵抗力下降，易招致感染，此外老年人、女性者亦易感。

导尿管诱发的尿路感染由各种致病菌引起，包括大肠杆菌、绿脓杆菌、克雷伯菌、变形杆菌、肠杆菌、沙雷菌和念珠菌等。大部分致病菌是病人的肠道菌群，也可能是从其他病人或医院工作人员处获得的交叉感染，或接触了被污染的溶液或器械所致。某些尿路致病菌如粘质沙雷菌和洋葱假单胞菌有特殊的流行病学意义。由于这些菌通常不存在于胃肠道，因此若从留置导尿管的病人中分离到这些菌，则提示有外源性感染。寄居于胃肠道细菌或褥疮病原菌污染尿道口后，可借助导尿管侵入膀胱或通过导尿管和尿道粘膜间的薄层液体达到膀胱。此外，细菌可通过引流管、尿液收集器和污染的各种药物溶液进入尿道。通过工作人员的手形成的保留导尿管系统交叉污染在散播细菌感染方面起着最重要的作用。

为减少尿路感染，应严格筛选病人，限制导尿管的使用。如必须导尿时则应采取消毒封闭式引流系统，并严格遵守消毒制度；间歇导尿感染机会较保留导尿者少。全身应用抗生素预防尿路感染并非必要，通常也不需要用抗生素冲洗膀胱，以免耐药菌的出现。

无症状的菌尿症一般不必治疗，以免引起耐药菌的寄居，但粘质沙雷菌易引起继发性败血症应予以治疗。有症状者可依分离的病原菌和药敏试验选用抗生素。多数菌尿症在拔除导尿管或加用抗生素后可消除，持续的菌尿症应除外尿路梗阻的可能，必要时予以手术治疗。

（二）外科伤口感染

外科伤口感染是手术的重要并发症之一，感染不仅影响手术的最终治疗效果，且可影响外科手术患者的病死率。

感染率随手术伤口部位不同而异。一般认为，清洁伤口的感染率为1%～5%，清洁—污染伤口为3%～11%，污染伤口为10%～17%，脏伤口则>20%。应对高感染率的伤口引起重视，并在手术前采取适当的预防措施。此外，清洁伤口的感染率可作为评价外科医师手术技术的参考。一般认为条件较好的医院，清洁伤口感染率应在1%以下，如感染率>1%，则有必要采取措施确定其原因，从而控制感染的播散。

导致感染危险性增加的因素尚有：①伤口局部存在坏死组织或伤口供血不足；②人体抵抗力下降，如休克、营养不良、贫血、尿毒症、糖尿病、各种恶性肿瘤等；③新生儿、老年人、手术前住院期过长、手术时间长、伤口引流和手术前后存在的其他活动性感染病灶等皆可使感染发生的危险增多。

金黄色葡萄球菌为伤口感染最重要的致病菌，溶血性链球菌约占5%。值得重视的是革兰阴性杆菌占60%，并有增多趋势，以大肠杆菌、绿脓杆菌和变形杆菌多见。如多次伤口培养阴性，需排除厌氧菌的可能，其他尚有腐生性真菌、分枝杆菌等。

感染的多数致病菌是由病人本身携带的正常菌群污染手术部位所致，尤多见于清洁—污染伤口和污染伤口。清洁伤口的感染多数来自工作人员或环境等外源性污染，A 群溶血性链球菌或金黄色葡萄球菌引起的伤口感染流行往往提示工作人员中的带菌者是感染源。由革兰阴性菌引起的感染流行可能与环境传播，特别是水源(冲洗液)传播有关。

外科伤口感染的预防措施包括：①手术时减少组织创伤，缩小死腔以保持良好的组织灌流；②加强消毒、灭菌、空气层流、手术室紫外线照射以减少空气传播的病原体；③抗生素预防应用对某些外科手术感染有预防效果，如经阴道子宫切除术、胆道及结肠手术和某些骨科手术等在即将手术前和手术后 48～72h 应用抗菌药物可预防手术后感染。

（三）下呼吸道感染

下呼吸道感染发病率为 0.5%～5%，病死率甚高，为 30%～50%，是医院内感染最常见的原因，故为医院内感染防治中的重要课题。

下呼吸道感染常见于下列情况：①新近接受外科手术的病人，特别是胸、腹部手术后，因呼吸道器械操作、麻醉、手术疼痛和药物等因素致使患者正常的吞咽和呼吸道防御功能减弱。在老年人、肥胖者、有慢性阻塞性肺部疾病、吸烟者等高危人群中尤为常见。②口咽部有细菌寄居者。正常健康人口咽部很少有革兰阴性杆菌和其他致病菌的寄居，但在久病衰竭病人口咽部的寄居细菌可大量增加，口咽部分泌物的菌落数可达 $10^7$～$10^{10}$/ml。一旦一定数量口咽部细菌被吸入肺部，而肺部的防御功能又已受损，不能杀灭吸入的细菌，则可引起肺炎。③可能发生吸入的患者，如意识不清，因神经或食管病变导致吞咽困难，胃肠道和呼吸道进行器械操作等，均可导致口咽部致病菌的吸入，此系医院内肺炎最常见的入侵途径。④应用污染的呼吸机或接受不适应的呼吸护理和呼吸道的器械操作，例如呼吸器、雾化器、湿化器等皆可成为细菌散播的媒介。

几乎所有病原体或条件病原体皆可引起医院内下呼吸道感染，包括需氧革兰阳性球菌、需氧革兰阴性杆菌、厌氧菌、病毒、支原体、衣原体、分枝杆菌和原虫等。60%～80%的医院内下呼吸道感染由需氧革兰阴性杆菌所致。近年来报道医院内病毒性肺炎约占医院内肺炎的 20%。呼吸道合胞病毒、副流感病毒和流感病毒为常见的病原，且与医院外病毒感染流行密切相关。感染源多为外源性，病毒由病人、工作人员及探访者带入医院内，并经飞沫和接触传播而在医院内发生流行。免疫缺陷患者下呼吸道感染的病原体则常为真菌、曲菌、念珠菌、隐球菌、CMV、单纯疱疹病毒和带状疱疹病毒、沙眼衣原体、结核杆菌、非典型分枝杆菌、流感杆菌和嗜肺军团菌等。

局灶性医院内肺炎可用头孢菌素加氨基糖苷类抗生素治疗，病变弥漫疑为卡氏肺孢子虫感染者宜加复方磺胺甲噁唑，疗程 2 周。若用药 72h 病情无改善者，应作经皮肺穿刺和纤维支气管镜肺活组织检查或刷检等以求明确诊断。军团菌肺炎宜选用红霉素或利福平，真菌性肺炎则应用两性霉素 B 或氟胞嘧啶、氟康唑、伊曲康唑等。

对发生医院内肺炎的诱发因素如免疫缺陷等尚缺少有力的治疗措施。呼吸道治疗器械的清洁、消毒和正确的呼吸道护理是减少医院内肺炎发生的重要措施。重症病人应用抗菌药物作气溶吸入可使咽部寄居菌减少，但亦易产生耐药菌株而给治疗带来困难。

（四）医院内败血症

医院内败血症发病率为 0.5%～1.5%，病死率为 20%～40%。40%的医院内败血症属于原发性(原发感染灶不明显或由静脉输液、血管内检测装置以及血液透析引起的败血症)，

余者为继发性败血症，即败血症来源于其他部位的感染，常见为尿路感染(25%)、外科伤口感染(21%)、下呼吸道感染(19%)和皮肤感染(8%)，此外尚有腹腔内感染、妇产科感染等。

慢性肾病、肝硬化、糖尿病、各种癌症和血液病、重度烧伤等均严重影响机体免疫防御功能，为医院内败血症的易感者。此外静脉大量输液、输血或血制品，全身抗生素应用，血管内创伤性检测装置，血液透析等皆可为诱因。

约20%散发性败血症的致病菌为葡萄球菌(主要为金黄色葡萄球菌)，多由静脉穿刺处皮肤组织、针头或插管感染所致，且多见于早产儿、麻疹和营养不良的患儿。近年来肠球菌作为医院内败血症的病原菌日渐增多，多源于尿路感染和腹腔内感染。革兰阴性菌败血症约占全部败血症的60%，大肠杆菌、克雷伯菌、绿脓杆菌和沙雷菌等为医院内败血症的主要病原菌。

静脉输液引起的败血症，可由内源性或外源性污染的病原菌所致。在含葡萄糖的普通输液中，克雷伯菌属、肠杆菌属及沙雷菌属较易生长繁殖。据晚近报告尚可分离到洋葱假单胞菌、弗劳地枸橼酸杆菌和黄杆菌。静脉高营养疗法并发败血症中，30%～50%致病菌为白色念珠菌。外源性污染常与输液系统特别是静脉插管的部位、保留的时间有关，病原菌多为革兰阳性球菌，其中50%为金黄色葡萄球菌，其他还有表皮葡萄球菌、肠球菌，但偶见革兰阴性杆菌。

医院内败血症的预防措施如下：护士在给病人输液前应严格洗手；放置高营养输液管或给易发生感染患者作静脉补液时，应带消毒手套操作；应定期检查输液部位，每一部位维持时间不宜超过72h；严格执行无菌配制静脉液体，混合好的静脉补液使用前应置于4℃冰箱保存，保存期不宜超过24h以减少静脉输液污染所致的败血症。

(五) 医院内疱疹病毒感染

疱疹病毒常存在于全血、血制品、移植器官中，且人群感染率高，因此是引起医院内感染的重要病原。疱疹病毒具有以下特点：①在引起原发感染后常以潜伏状态持续存在体内，可导致复发性感染或病毒重新激活感染；②能产生对宿主的免疫调节作用；③原发性感染和复发性感染难以鉴别，使医院内感染确诊困难。

单纯疱疹病毒所引起的医院内感染，造成病人之间、病人与医务人员之间的相互传播。主要传播途径是通过皮肤、粘膜接触感染。医院内新生儿如感染单纯疱疹病毒后可引起暴发流行。医务人员如有活动性口腔或其他部位皮肤感染应避免接触高危病人，包括早产儿、新生儿、严重免疫功能低下者、烧伤和皮肤损伤病人，在高危病区工作时，应包扎病损皮肤、戴口罩和手套，严格洗手。

医院内水痘—带状疱疹病毒感染主要由水痘患者通过呼吸道或直接接触传播。免疫功能严重低下，如血液或网状内皮系统的恶性肿瘤、艾滋病、接受大剂量皮质激素或多种药物化疗的病人，一旦发生带状疱疹应严密隔离。

医院内CMV感染的危险性相当高，特别在婴儿室内的早产儿和新生儿。器官移植受者是原发性和继发性CMV感染的高危人群。因粒细胞低下而输血者亦极易感染。感染CMV时应予隔离。预防措施包括在接触伤口、血液、分泌物和排泄物时带手套，接触每位病人后均应严格洗手等。

(六) 医院内病毒性肝炎

传播的最重要的危险因素是暴露于血和血制品，常见的医院内高危部门是口腔科、血液

透析室、急诊手术室、临床实验室、器官移植病房和肿瘤病房等。主要的传播途径是输血、血液透析、密切接触和垂直传播。

输血后肝炎是由于输血或血制品如血浆、洗涤红细胞、白蛋白、免疫球蛋白、第Ⅷ因子、第Ⅸ因子及纤维蛋白等引起的肝炎，其主要的病原是HBV、HCV。输血后乙型肝炎以无症状感染为主，少数可表现为急性肝炎、慢性肝炎或暴发性肝炎。输血后丙型肝炎更易转为慢性肝炎及肝硬化，且与肝细胞癌密切相关。血液透析传播的肝炎是血液透析引起的医院内感染之一，主要是乙型肝炎和丙型肝炎。甲型肝炎病人在潜伏期就有传染性，医院内餐具或用具如被HAV污染，通过直接或间接方式入口，可引起甲型肝炎医院内传播。

（七）血管内诊断器械相关感染

血管内诊断器械污染可引起局部或全身性感染，包括局部蜂窝织炎、脓肿、脓毒性血栓性静脉炎、血管内诊疗器械相关菌血症或心内膜炎。最常见的病原是葡萄球菌，包括金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性的表皮葡萄球菌，其他病原菌有肺炎杆菌、粘质沙雷菌、假单胞菌、枸橼酸杆菌及白色念珠菌等。针对引起感染的危险因素采取相应措施和严格无菌操作是预防感染的重要环节。

（八）其他

1. 抗生素相关性肠炎　这是因应用抗生素而引起的一系列严重程度不同、以腹泻为主要表现的胃肠道疾病症候群，包括最严重的假膜性肠炎，其主要致病菌为艰难杆菌。很多报告指出该病可在医院内各病区中流行，医院工作人员的手、地板、厕所、床上用品、家具等皆可分离到艰难杆菌，其中工作人员的手可能在传播感染上起着重要作用。

2. 胃肠炎　为常见的流行性医院内感染，多数由沙门菌和致病性大肠杆菌引起，葡萄球菌也可作为致病菌。

3. 皮肤感染　医院内皮肤感染有金黄色葡萄球菌所致的脓皮病、疖病、脓疱疮等，溶血性链球菌脓皮病和带状疱疹等。金黄色葡萄球菌所致的皮肤感染在婴儿室发病率较高，此系通过接触传播，工作人员的手对交叉感染起着重要作用，空气传播则较少见。

【医院内感染的控制与管理】

（一）医院内感染的监察

各医院均应成立医院内感染控制委员会（小组），担负起医院内感染的监测和管理任务。应建立常规的医院内感染的调查、资料收集工作网，了解医院内感染的发生率、各类医院内感染的分布、致病菌的特点和耐药性现状和发病的人群特点。医院环境污染是感染来源之一，应定期在病房环境中取样检测，根据细菌检出情况制订相应措施。现代消毒技术、废物的妥善处理及厨房、厕所卫生守则的认真实施等皆可使环境受细菌污染的情况减少。

应早期发现有感染性疾病的病人或医院职工，给予及时治疗。需要隔离者应按常规采取相应措施，并按期解除隔离。

为了防止病人从工作人员获得感染的可能，又要防止工作人员在医院内受到感染，职工应严格遵守消毒隔离制度，简而易行的洗手措施尤为重要。对新职工应进行结核菌素试验，测定乙型肝炎抗原、抗体，可能时测定风疹病毒抗体。对30岁以下的工作人员应给予麻疹或腮腺炎疫苗、破伤风和白喉类毒素注射。怀孕职工应尽量避免与风疹、乙型肝炎和CMV感染患者接触。有金黄色葡萄球菌感染（尤其是在手指部分）的职工，应停止在病房工作。

（二）流行性医院内感染的调查与控制

如发现有流行性或暴发性医院内感染，应用临床流行病学的方法进行研究：①描绘流行病学曲线，确定某类医院内感染的发生率较以往有明显的增加；②复习感染患者的病史，记录其入院日期、曾给予的各种护理、治疗和诊断操作、所接触的工作人员和地点等，分析感染患者中是否存在共同的发病因素；③选择同病区、同年龄、同性别的患者作为对照组，就各可疑因素与感染组进行比较，用病例—对照研究的方法分析可疑因素在两组的暴露中是否有差异并具有统计学意义，由此可筛选发病的高危因素；④对高危因素进行临床微生物学检测，确定共同的致病菌，并进行抗菌谱分型，可能时作噬菌体、血清型、质粒分型，确定流行菌株的特点和可能的感染源；⑤对确定的发病因素，包括可能的感染源和传播途径，采取相应的防制措施，并观察是否可降低感染的发生。

（石尧忠）

## 第三节　感染性休克

感染性休克(septic shock)亦称脓毒性休克，是指由微生物及其毒素等产物所引起的脓毒病综合征(sepsis syndrome)伴休克。感染灶中的微生物及其毒素、胞壁产物等侵入血循环，激活宿主的各种细胞和体液系统，产生细胞因子与内源性介质等，作用于机体各种组织、器官，影响其灌注，导致细胞、组织缺血缺氧、代谢紊乱、功能障碍，甚至多器官功能衰竭，这一危重综合征即所谓的感染性休克。因此感染性休克是微生物因子和宿主防御机制相互作用的结果。微生物的毒力与数量以及机体的应答是决定感染性休克发生发展的重要因素。

【病因学】

（一）病原菌

感染性休克的常见致病菌为革兰阴性细菌如肠杆菌科细菌、不发酵杆菌(假单胞菌属、不动杆菌属等)、脑膜炎球菌、类杆菌等，革兰阳性菌如葡萄球菌、链球菌、肺炎链球菌、梭状芽胞杆菌等也可引起休克。病毒性疾病如流行性出血热，也易发生休克。革兰阴性细菌败血症、暴发性流行性脑脊髓膜炎、肺炎、化脓性胆管炎、腹腔感染、细菌性痢疾等易并发休克。

（二）宿主因素

原有慢性基础疾病，如肝硬化、糖尿病、恶性肿瘤、白血病、烧伤、器官移植以及长期接受免疫抑制剂治疗，或应用留置静脉导管或导尿管者易诱发感染性休克。因此本病多见于医院内感染患者。老年人、婴幼儿、分娩妇女、大手术后恢复较差者尤易发生。

（三）特殊类型的感染性休克

中毒性休克综合征(toxic shock syndrome，TSS)是由细菌毒素引起的严重症候群，最初报道的TSS是由金黄色葡萄球菌所致。近年来发现类似症候群也可由链球菌引起。

【发病机制和病理生理】

感染性休克的发病机制极为复杂。60年代提出的微循环学说为休克的发病机制奠定了基础，目前的研究已深入到细胞和分子水平。微生物及其毒素和胞壁组成部分激活机体的各种细胞(包括内皮细胞、单核—巨噬细胞、中性粒细胞等)和补体、激肽、凝血(和纤溶)等体液系统产生细胞因子和多种内源性介质。感染性休克是多种因素互相作用、互为因果的综合性结果。微生物组分中内毒素是研究最多的激活剂。

（一）微循环障碍的发生发展

从微循环障碍的观点看，在休克的发生发展过程中，微血管经历痉挛、扩张和麻痹3个阶段：初期由α受体支配的微血管（主要有皮肤、骨骼肌、肾、肺、肝、胃肠道等）强烈收缩，外周阻力增高；而由β受体支配的动一静脉短路则开放，造成毛细血管网灌注不足，缺血，缺氧，毛细血管静压降低，组织间液进入血管内（自身输液）。参与此期作用的主要有交感—肾上腺髓质系统释放的儿茶酚胺，此外尚有肾素—血管紧张素系统、PAF、血栓素 $A_2$（Tx $A_2$）、白三烯（LT）等。随着休克的发展，组胺和缓激肽等血管活性物质释放，无氧代谢产物（乳酸）生成增多，微动脉端舒张，微静脉端则仍持续收缩，加上白细胞附壁粘着、嵌塞，影响灌流，血液淤滞于毛细血管网内，其静压升高，血浆外渗，血液浓缩，有效循环血量减少，回心血量进一步降低，血压明显下降，缺氧和酸中毒更明显，氧自由基生成增多，引起广泛的细胞损伤。晚期血液粘稠、易凝，加上毒素对血管内皮的直接损害，以及血小板的粘附而激活内凝血过程，导致DIC。毛细血管床堵塞、灌流更为减少。继发性纤溶加重出血，导致顽固性休克、多器官功能衰竭。血管平滑肌摄钙能力减弱，其张力降低。

根据血流动力学改变，感染性休克有高动力型（暖休克）和低动力型（冷休克）两种类型。前者如不及时纠正，最终发展为低动力型休克。高动力型休克的发生可能与组胺、缓激肽的释放，动—静脉短路的开放，内毒素激活组胺酸脱羧酶等有关；低动力型休克则与α受体兴奋有关。

（二）休克的细胞机制

微循环障碍在休克的发生中固然重要，但细胞损伤可发生在血流动力学改变之前，亦即为原发性。多由内毒素激活细胞所产生的氧自由基、巨噬细胞活化分泌的TNF、抗原—抗体复合物激活补体等所造成。

内毒素可直接作用于各种反应细胞产生各种细胞因子和代谢产物：①内皮细胞：合成前列环素（$PGI_2$）、PAF、内皮素、内皮源性松弛因子（NO）等。②中性粒细胞：使之趋化聚集，起调理和吞噬作用；合成PAF、$TxA_2$、前列腺素、$LTB_4$ 等；释放氧自由基、溶酶体酶、弹性蛋白酶等。③血小板：使之聚集，合成 $TxA_2$。④单核—巨噬细胞：释放TNF、IL-1、溶酶体酶、纤溶酶原前活化素等。⑤嗜碱性粒细胞和肥大细胞：释放组胺、PAF、LT等。⑥脑垂体：释放促肾上腺皮质激素（ACTH）、β-内啡肽。下丘脑：分泌促甲状腺激素释放激素（TRH）等。TNF在休克中的重要性已受到广泛重视，它可与体内各种细胞的特异性受体结合，产生多种生理效应，在血管内皮细胞损伤中有重要意义。

细胞损伤中细胞膜功能障碍出现最早。胞膜上的 $Na^+$-$K^+$-ATP酶运转失灵，使细胞内 $Na^+$ 增多，$K^+$ 降低，细胞水肿。线粒体是休克时最先发生变化的细胞器。线粒体受损后可引起：呼吸链功能障碍，代谢紊乱；氧化磷酸化功能降低，三羧酸循环不能正常运行，致ATP生成减少，乳酸积聚；膜上离子泵发生障碍，细胞内外 $Na^+$、$K^+$、$Ca^{2+}$、$Mg^{2+}$ 等离子浓度差转移。$K^+$ 和 $Ca^{2+}$ 从线粒体内丢失，胞质内 $Ca^{2+}$ 增多，激活胞膜上的磷脂酶 $A_2$，使胞膜的磷脂分解，造成胞膜损伤，其通透性增高，溶酶释出，致细胞自溶死亡。胞膜磷脂在磷脂酶作用下产生花生四烯酸，继经环氧化酶或脂氧化酶代谢途径分别产生 $TxA_2$、$PGI_2$ 和LT。$TxA_2$ 可致血管张力增加和血小板凝集，$PGI_2$ 的作用则适与之相反，LT有使中性粒细胞趋化、活化和凝聚等作用，在休克的发生发展中起重要作用。

在全身微循环障碍和细胞损伤的基础上，器官功能和结构发生改变，导致成人呼吸窘迫综合征，休克，肾、心脏和肝功能损害，脑水肿，胃肠道出血与功能紊乱等。休克时血浆纤维连

结素(fibronectin,Fn)因合成减少。降解加速以及消耗(单核—巨噬细胞吞噬功能活跃)增多而降低,被认为有利于成人呼吸窘迫综合征的发生。

(三)休克时的代谢改变和酸碱平衡失调

在休克应激情况下糖原和脂肪分解代谢亢进,初期血糖、脂肪酸、三酸甘油酯等均增加,随休克进展,糖原耗竭,血糖降低,胰岛素分泌减少,胰高糖素则分泌增多。休克初期,由于细菌毒素对呼吸中枢的直接刺激或有效循环血量降低的反射性刺激而引起呼吸增快、换气过度,导致呼吸性碱中毒;继而因脏器氧合血液灌注不足、生物氧化过程发生障碍、三羧酸循环受抑制、ATP 生成减少、乳酸形成增多,导致代谢性酸中毒;休克晚期常因中枢神经系统或肺功能损害而导致混合性酸中毒。ATP 生成不足,影响胞膜钠泵功能,致细胞内外离子分布失常:$Na^+$内流(带入水),$K^+$则流向细胞外;胞膜钙泵亦难以维持,$Ca^{2+}$亦内流,造成细胞损伤和一系列有害作用,如活化磷脂脂酶 $A_2$、水解胞膜磷脂产生炎症介质等。

【临床表现】

除少数高动力型休克病例外,多数患者有交感神经兴奋症状:患者神志尚清,但烦躁,焦虑,精神紧张,面色和皮肤苍白,口唇和甲床轻度紫绀,肢端湿冷,可有恶心、呕吐。尿量减少,心率增快,呼吸深而快,血压尚正常或偏低,脉压小。眼底和甲皱微循环检查可见动脉痉挛。

随着休克发展,患者烦躁或意识不清。呼吸浅速。心音低钝、脉搏细速,按压较重即消失。表浅静脉萎陷。血压下降,脉压小。皮肤湿冷、紫绀,常明显发花。尿量更少或无尿。

休克晚期可出现 DIC 和重要脏器功能衰竭。

【实验室检查】

(一)血象

白细胞计数大多增高,为(15～30)$\times10^9$/L,中性粒细胞增多伴核左移。血细胞压积与血红蛋白增高提示血液浓缩,并发 DIC 时血小板进行性降低。

(二)病原学检查

在抗菌药物治疗前应常规进行血(或其他体液、渗出物等)和脓液培养(包括厌氧菌培养),并作药敏试验。

(三)尿常规和肾功能检查

发生急性肾功能衰竭时,尿比重由初期的偏高转为低而固定(1.010 左右);血尿素氮和肌酐值升高;尿/血肌酐之比<20;尿渗透压降低,尿/血渗透压之比<1.1;尿钠(mmol/L)排泄量>40;钠排泄分数(%)>1;肾功能衰竭指数>1。以上检查可资与肾前性肾功能不全鉴别。

(四)酸碱平衡的血液生化检查

二氧化碳结合力为临床常测参数,但存在呼吸衰竭和混合性酸中毒时,必须同时作血气分析,测定血 pH、动脉血 $PCO_2$、标准 $HCO_3^-$ 和实际 $HCO_3^-$、缓冲碱与碱剩余等。尿 pH 测定简单、易行,血乳酸含量测定有预后意义。

(五)血清电解质测定

血钠多偏低,血钾高低不一,取决于肾功能情况。

(六)血清酶的测定

血清 ALT、CPK、LDH 同工酶谱的测定可反映肝、心脏等脏器的损害情况。

(七)血液流变学和有关 DIC 的检查

休克初期血液粘度增高，呈高凝状态，其后纤溶亢进而转为低凝。有关DIC 的检查包括消耗性凝血障碍和纤溶亢进两方面：前者有血小板计数、凝血酶原时间、纤维蛋白原、白陶土凝血活酶时间等；后者包括凝血酶时间、纤维蛋白降解产物(FDP)、血浆鱼精蛋白副凝(3P)等。

（八）其他

心电图、X 线检查等按需进行。

【诊断与鉴别诊断】

对易于并发休克的感染性疾病患者应密切观察病情变化，下列征象的出现预示有休克发生的可能：体温过高(>40.5℃)或过低(<36℃)；非神经系统感染而出现神志改变；呼吸加快伴低氧血症和(或)血浆乳酸浓度增高，而胸部 X 线摄片无异常发现；心率增快与体温升高不平行或出现心律失常；尿量减少(<0.5ml/kg)，至 1h 以上，血压<12kPa(90mmHg)或姿位性低血压；血象示血小板和白细胞(主要为中性粒细胞)减少；不明原因的肝、肾功能损害等。

对休克的严重程度应根据临床表现(包括意识和精神状态，皮肤色泽、温度和湿度，颈静脉充盈情况，脉搏，甲皱微循环和眼底检查，尿量等)，血流动力学改变(主要为血压与脉压、中心静脉压或肺动脉楔压等)以及实验室检查等加以判断。

感染性休克应与低血容量性休克、心源性休克、过敏性休克、神经源性休克等鉴别。

【预后】

预后取决于下列因素：①治疗反应：如治疗后患者神志清醒安静、四肢温暖、紫绀消失、尿量增多、血压回升、脉压增宽则预后良好；②原发感染灶能彻底清除或控制者预后较好；③伴严重酸中毒和高乳酸血症者预后多差，并发 DIC 或多脏器功能衰竭者病死率亦高；④有严重原发基础疾病，如白血病、淋巴瘤或其他恶性肿瘤者休克多难以逆转；夹杂其他疾病，如糖尿病、肝硬化、心脏病等者预后亦差。

【治疗】

感染性休克的治疗应是综合性的，除积极控制感染外，应针对休克的病理生理给予补充血容量、纠正酸中毒、调整血管舒缩功能、消除血细胞聚集以防止微循环淤滞，以及维护重要脏器的功能等。治疗的目的是恢复全身各脏器组织的血液灌注和正常代谢。

（一）病因治疗

应积极迅速地控制感染。在病原菌未确定前，可根据原发病灶、临床表现推断最可能的病原菌，选用强有力的、抗菌谱广的杀菌剂进行治疗。如已分离得致病菌，宜按药敏试验结果选用药物。剂量宜较大，首次可给冲击量，由静脉滴入或缓慢推注。为更好地控制感染，宜联合用药，但一般二联已足。为减轻毒血症，在有效抗菌药物治疗下，可短期应用肾上腺皮质激素。应及时处理原发感染灶和迁徙性病灶，并重视全身支持治疗以提高机体的抗病能力。不同致病菌的脂多糖，其核心区和类脂 A 结构高度保守，可通过被动免疫进行交叉保护。人抗大肠杆菌 $J_5$ 变异株抗血清曾用于降低革兰阴性细菌败血症和(或)感染性休克患者的病死率，但尚未被普遍认可和应用。利用单克隆抗体技术所产生的人体类脂 A IgM 单克隆抗体(HA-IA)和 $E_5$ 鼠 IgM 单克隆抗体，其效果尚有待确定。

（二）抗休克治疗

1. 补充血容量　有效循环血量的不足是感染性休克的突出矛盾，故扩充血容量治疗是

抗休克的基本手段。所用的液体应包括胶体和晶体液。各种液体的合理组合才能维持机体内环境的恒定。胶体液包括右旋糖酐 40、血浆、白蛋白和全血等。晶体液中以碳酸氢钠复方氯化钠液较好。休克早期有高血糖症，加之机体对糖的利用率较低，且高血糖症能导致糖尿和渗透性利尿，故此时宜少用葡萄糖液。

(1)胶体液：①右旋糖酐 40($M_r$2～4 万)：能覆盖红细胞、血小板和血管内壁，增加互斥性，从而防止红细胞凝聚，抑制血栓形成，改善血流。输注后可提高血浆渗透压、拮抗血浆外渗，从而扩充血容量，稀释血液，降低血粘度，疏通微循环，防止 DIC。由于其 $M_r$ 小，易自肾脏排出，在肾小管内不重吸收，故有渗透性利尿作用。静脉注射后 2～3h，其作用达高峰，4h 后渐消失，故滴速宜较快。10%右旋糖酐 40 每天用量为 500～1 000ml，一般为 1 000ml。有严重肾功能减退、充血性心力衰竭和出血倾向者最好勿用。偶可引起过敏反应。②血浆、白蛋白和全血：适用于肝硬化或慢性肾炎伴低蛋白血症、急性胰腺炎等病例。无贫血者不必输血，已发生 DIC 者输血亦应审慎。细胞压积以维持于 35%～40%较合适。③其他：羟乙基淀粉(706 代血浆)能提高血浆胶体渗透压、增加血容量，不良反应少，无抗原性，很少引起过敏反应，为其优点。

(2)晶体液：碳酸氢钠林格液和乳酸钠林格液等平衡盐液所含各种离子浓度较生理盐水更接近血浆中者水平，可提高功能性细胞外液容量，并可部分纠正酸中毒。对肝功能明显损害者以用碳酸氢钠林格液为宜。

5%～10%的葡萄糖液主要供给水分和热量，减少蛋白质和脂肪的分解。25%～50%葡萄糖液则尚有短暂扩充血容量和渗透性利尿作用，休克早期不宜应用。

扩充血容量输液程序、速度和输液量：一般先输右旋糖酐 40(或平衡盐液)，有明显酸中毒者可先输给 5%碳酸氢钠，在特殊情况下可输给白蛋白或血浆。滴速宜先快后慢，用量宜先多后少，力争尽快改善微循环、逆转休克状态。补液量应视患者的具体情况和原心、肾功能状况而定：对有明显脱水、肠梗阻、麻痹性肠梗阻以及化脓性腹膜炎等患者，补液量应加大；而对有心脏病的患者则应减慢滴速并酌减输液量。在输液过程中应密切观察有无气促或肺底啰音出现，必要时可在中心静脉压和肺动脉楔压监护下输液，如能同时监测血浆胶体渗透压和肺动脉楔压的梯度。若两者的压差>1.07kPa，则发生肺水肿的危险性较小。扩充血容量治疗要求达到：①组织灌注良好，患者神情安宁、口唇红润、肢端温暖、紫绀消失；②收缩压>12kPa(90mmHg)、脉压>4.0kPa；③脉率<100 次/min；④尿量>30ml/h；⑤血红蛋白回复至基础水平。

2. 纠正酸中毒　根本办法在于改善组织的低灌注状态。缓冲碱的应用主要起治标作用。纠正酸中毒可增强心肌收缩力，恢复血管对血管活性药物的反应性，并防止 DIC 的发生。首选的缓冲碱为 5%碳酸氢钠，其次为 11.2%乳酸钠(肝功能损害者不宜应用)。三羟甲基氨基甲烷(THAM)适用于需限钠的患者，因其易透入细胞内，有利于细胞内酸中毒的纠正；其缺点为滴注溢出静脉外时可致局部组织坏死，静脉滴注速度过快可抑制呼吸，此外尚可引起高钾血症、低血糖、恶心、呕吐等。缓冲碱的用量可参照二氧化碳结合力测定结果按公式计算：5%碳酸氢钠 0.5ml/kg 可使二氧化碳结合力提高 0.45mmol/L(1vol%)；11%乳酸钠 0.3ml/kg可使二氧化碳结合力提高 0.45mmol/L(1vol%)；3.63%THAM 0.6ml/kg 可提高0.45mmol/L(1vol%)的二氧化碳结合力。

3. 血管活性药物的应用　旨在调整血管舒缩功能，疏通微循环淤滞，以利休克的逆转。

(1)扩血管药物:必须在充分扩充血容量的基础上使用,适用于低动力型休克。常用者有:①α受体阻滞剂:可解除内源性去甲肾上腺素所引起的微血管痉挛和微循环淤滞,可使肺循环内血液流向体循环而防治肺水肿。本组的代表性药物为酚妥拉明(苄胺唑啉),其作用快而短,易于控制。剂量为每次5~10mg(儿童0.1~0.2mg/kg)以葡萄糖液500~1 000ml稀释后静脉滴注,开始时宜慢,以后根据治疗反应,调整滴速。情况紧急时,可先以小剂量加入5%葡萄糖液或生理盐水10~20ml中缓注,继以静脉滴注0.1~0.3mg/min。心功能不全者,宜与正性肌力药物或升压药合用以防血压骤降。氯丙嗪具有明显的中枢神经安定和降温作用,能降低组织耗氧量,还能阻断α受体解除血管痉挛改善微循环,适用于烦躁不安、惊厥和高热患者,但对年老有动脉硬化和呼吸抑制者不相宜,肝功能损害者忌用;剂量为每次0.5~1.0mg/kg加入葡萄糖液中静脉滴注,或肌内注射,必要时可重复。②β受体兴奋剂:典型代表为异丙肾上腺素,具强力的$\beta_1$和$\beta_2$受体兴奋作用,有加强心肌收缩和加快心率,加速传导以及中等程度扩血管作用。在增强心缩的同时,显著增加心肌耗氧量和心室的应激性,易引起心律失常。有冠心病者忌用。剂量为0.1~0.2mg%,滴速为成人2~4μg/min,儿童每分钟0.05~0.2μg/kg。心率以每分钟不超过120次(儿童140次)为宜。多巴胺为合成去甲肾上腺素和肾上腺素的前体,具有兴奋α、β和多巴胺受体等作用。视剂量大小而异:当剂量为每分钟2~5μg/kg时,主要兴奋多巴胺受体,使内脏血管扩张,尤其使肾血流量增加、尿量增多;剂量为6~15μg/kg时,主要兴奋β受体,使心缩增强、心输出量增多,而对心率的影响较小,较少引起心律失常,对$\beta_2$受体的作用较弱;当每分钟剂量>20μg/kg时,则主要起α受体兴奋作用,也可使肾血管收缩。常用剂量为10~20mg%,初以每分钟2~5μg/kg滴入,继按需要调节滴速,最大滴速为0.5mg/min。多巴胺为目前应用较多的抗休克药,对伴有心缩减弱、尿量减少而血容量已补足的休克患者疗效较好。③抗胆碱能药:为我国创用,有阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱等。本组药物应用方便,作用广泛,具有解除小血管痉挛、改善微循环的作用;阻断M受体、维持细胞内cAMP/cGMP的比值态势;兴奋呼吸中枢,解除支气管痉挛,抑制腺体分泌,保持通气良好;调节迷走神经,较大剂量时可解除迷走神经对心脏的抑制,使心率加快,降低心脏前后负荷,改善肺循环;稳定溶酶体膜,抑制血小板和中性粒细胞凝聚等作用。大剂量阿托品可引起烦躁不安、皮肤潮红、灼热、兴奋、散瞳、心率加速、口干等。东莨菪碱对中枢神经作用以抑制为主,有明显镇静作用,剂量过大时可引起谵妄、激动不安等。山莨菪碱在解痉方面有选择性较高,而不良反应相对较小的优点,临床上多首选用于感染性休克。有青光眼者忌用本组药物。剂量为:阿托品每次0.3~0.5mg/kg(儿童每次0.03~0.05mg/kg);东莨菪碱0.3~0.5mg/kg(儿童每次0.006mg/kg);山莨菪碱每次10~20mg(儿童每次0.3~2.0mg/kg);静脉注射,每10~30min注射1次,病情好转后逐渐延长给药间隔时间,直至停药。若用药10次以上仍无效,或出现中毒症状,应改用其他药物。

(2)缩血管药物:本类药物仅提高血液灌注压,因血管管径缩小而影响组织灌注量。此外输液中加入缩血管药后限制了滴速和滴入量,并使中心静脉压假象地上升,故从休克的病理生理而言,缩血管药物的应用应严格掌握指征。在下列情况下可考虑应用:血压骤降,血容量一时未能补足,短期应用小剂量可提高血压,加强心缩,保证心、脑血供,同时积极准备进行其他治疗措施;与α受体阻滞剂或其他扩血管药物联合应用以消除α受体兴奋作用,保留其β受体兴奋作用,并对抗α受体阻滞剂的降压作用,尤适用于伴有心功能不全的休克病例。常用缩血管药有去甲肾上腺素与间羟胺,两者均为α与β肾上腺素受体兴奋药,但以兴奋α

受体为主。剂量为：去甲肾上腺素 0.5～2.0mg%，滴速 4～8μg/min；间羟胺 10～20mg%，滴速每分钟 20～40 滴。近有报道在补充血容量和使用小剂量多巴胺无效的病例，于应用去甲肾上腺素后休克获逆转者。

4.维护重要脏器的功能

(1)强心药物的应用：重症休克和休克后期病例常并发心功能不全，乃因心肌缺氧、酸中毒、电解质紊乱、毒血症、心肌抑制因子、肺血管痉挛致肺动脉高压和肺水肿使心脏负担增加，以及输液不当等因素引起。老年人和幼儿尤易发生，可预防应用毒毛花甙或毛花甙C。出现心功能不全征象时，应严格控制静脉输液速度和量。除给予快速强心药外，可给血管解痉药，但必须与去甲肾上腺素或多巴胺合用以防血压骤降。大剂量肾上腺皮质激素有增加心搏血量和降低外周血管阻力、提高冠状动脉血流量的作用，可早期短程应用。同时给氧，纠正酸中毒和电解质紊乱，并给能量合剂以纠正细胞代谢失衡状态。

(2)维护呼吸功能、防治成人呼吸窘迫综合征：肺为休克的主要靶器官之一，顽固性休克常并发肺功能衰竭。此外脑缺氧、脑水肿等亦可导致呼吸衰竭。休克患者均应给氧，经鼻导管(4～6L/min)或面罩间歇加压输入。吸入氧浓度以 40%左右为宜。保持呼吸道通畅。在血容量补足后，如患者神志欠清、痰液不易清除、气道有阻塞现象时，应及早考虑作气管插管或切开并行辅助呼吸(间歇正压)并清除呼吸道分泌物，注意防治继发感染。对吸氧而不能使 $PO_2$ 达满意水平(>9.33～10.7kPa)、间歇正压吸氧亦无效的动—静脉短路开放病例，应及早给予呼气末正压呼吸(PEEP)，可通过持续扩张气道和肺泡，增加功能性残气量，减少肺内分流，提高动脉血氧分压，改善肺的顺应性，增加肺容量。应及早给予血管解痉剂以降低肺循环阻力，并正确掌握输液，控制入液量，尽量少用晶体液。为减轻肺间质水肿可给 25%白蛋白和大剂量呋塞米(如血容量不低)；大剂量肾上腺皮质激素临床应用效果不一，有待进一步验证。必要时可于疾病早期给予较大剂量、短程(<3d)治疗。肺表面活性物质(PS)在成人呼吸窘迫综合征中有量和质的改变。以天然 PS 和人工合成 PS 替代治疗新生儿呼吸窘迫综合征已取得肯定疗效；在少数成人呼吸窘迫综合征的前瞻性、随机、对照观察中，人工合成 PS 喷雾治疗亦证明有效，并提高了患者的存活率。己酮可可碱对急性肺损伤有较好的保护作用，早期应用可减少中性粒细胞在肺内积聚，抑制毛细血管渗出，防止肺水肿形成，具阻断呼吸窘迫综合征形成的作用；IL-1 与 TNF 均为成人呼吸窘迫综合征的重要损伤性介质，己酮可可碱能抑制两者对白细胞的激活作用，为治疗成人呼吸窘迫综合征与多器官功能衰竭较好的药物，对实验动物的呼吸窘迫综合征证明有较好保护作用。

(3)肾功能的维护：休克患者出现少尿、无尿、氮质血症等时，应注意鉴别其为肾前性或急性肾功能不全所致。在有效心搏血量和血压回复之后，如患者仍持续少尿，可行液体负荷与利尿试验：快速静脉滴注甘露醇 100～300ml，或静脉注射呋塞米 40mg，如排尿无明显增加，而心脏功能良好，则可重复一次，若仍无效，提示已发生急性肾功能不全可能，应给予相应处理。

(4)脑水肿的防治：临床上出现神志不清、一过性抽搐和颅内压增高征象时，应及早给予血管解痉剂(可给抗胆碱能类药物)、渗透性脱水剂(如甘露醇)、呋塞米、大剂量肾上腺皮质激素(如地塞米松 10～20mg)静脉注射以及高能合剂以恢复钠泵功能。

(5)DIC 的治疗：DIC 的诊断一经确立，应采用中等剂量肝素，每 4～6h 静脉注射或静脉滴注 1.0mg/kg(一般为 50mg)，使凝血时间(试管法)控制在 20～30min，凝血酶时间在正常

的 2 倍以内。至 DIC 控制后方可停药。在 DIC 后期,继发性纤溶成为出血的主要原因时,可加用抗纤溶药物,如 6-氨基己酸、氨甲苯酸等。

5. 肾上腺皮质激素和 β-内啡肽拮抗剂的应用　肾上腺皮质激素具有多种代谢、抑制炎症、免疫抑制等药理作用,如降低外周血管阻力,改善微循环;增强心缩,增加心搏血量;维护血管壁、细胞膜和溶酶体膜的完整性与稳定性,减轻和制止毛细血管渗漏;稳定补体系统,抑制中性粒细胞等的活化;维护肝脏线粒体的正常氧化磷酸化过程和肝酶系统的功能;抑制花生四烯酸代谢等;抑制脑垂体 β-内啡肽的分泌;拮抗内毒素,减轻毒血症,并有非特异性抗炎作用,能抑制炎症介质和细胞因子的合成或分泌。此外,尚有解除支气管痉挛、抑制支气管腺体分泌、促进炎症吸收、降低颅内压和减轻脑水肿等作用。动物实验和早期临床应用(采用大剂量短疗程治疗)取得相当效果,但近年多起多中心协作前瞻性对照研究未能证实激素的疗效。因此除疑有肾上腺功能不全者外,一般不推荐用于感染性休克。同样,β-内啡肽拮抗剂——纳络酮(naloxone)早期应用曾有取得满意效果的报道,但经过细致对照研究未获证实。

6. 其他　包括针对细菌组分、宿主产生的炎症介质和细胞因子以及器官组织损伤等的辅助治疗措施等尚在探索中。

(徐肇玥)

## 第四节　抗菌药物的临床应用

**【抗菌药物的临床药理】**

抗菌药物的药代动力学理论对指导临床合理用药,提高疗效和降低不良反应发生率具很大的实用价值。

不同药物对不同细菌及菌株的最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)不同。临床上选用抗菌药力求对致病菌的 MIC 与 MBC 以低为好。而抗菌药经口服、注射或其他途径进入人体后,在大多数组织与体液内的药物浓度低于血药浓度,为血浓度的 1/2～1/10,因此药物在组织或体液中要达到杀灭致病菌的水平,其血药浓度需达 MIC 的 2～10 倍。当药物在常规剂量下所达到的血药浓度足以抑制细菌生长时,称细菌敏感,反之为耐药。

各类抗菌药的吸收、分布、代谢和排泄的体内过程不尽相同,在选用时必须考虑各自的特点。

**(一)吸收和分布**

口服吸收完全的药物有阿莫西林、克林霉素、氯霉素、头孢氨苄、头孢拉定、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶、多西环素、氧氟沙星、甲硝唑、利福平、异烟肼、氟胞嘧啶等,其口服吸收率达 80%～90%以上,适用于敏感菌所致的轻度或中度感染。大多数的青霉素口服吸收不完全,青霉素 V、氨苄西林、苯唑西林等为 30%～40%,双氯西林与氟氯西林吸收较佳。红霉素、四环素、磷霉素等吸收也不完全,为 15%～40%;大环内酯类某些品种的吸收率稍高,但均不适用于较重的感染。氨基糖苷类、多粘菌素、两性霉素 B、万古霉素等口服吸收差,不适用于全身感染,一般仅用于肠道感染,但长期大量服用也可能有少量吸收。

大多数抗菌药在口服后 1～2h;肌内注射后 0.5～1h 达峰浓度;静脉给药均在给药末至给药后 15min 内达峰浓度。

药物吸收入血后,一部分与血浆蛋白结合,一部分游离,两者呈动态平衡。游离状态的药

物可渗透组织或透过屏障进入感染部位，随着游离药物的消耗，结合状态的药又可释放呈游离状态发挥抗菌效能。对于同一类药物来说，蛋白结合率低的品种更利于治疗急性、严重的感染，而蛋白结合率高的品种，其作用时间可能会更长一些。

一般来说抗菌药在血供丰富的组织器官如肝、肾、肺中的浓度较高；而在血供差的脑、骨、前列腺中的浓度较低，因此在治疗相应器官与组织感染时，必须考虑各种药物的组织渗透性。

大多数抗菌药透过血脑屏障的浓度低。氯霉素、美洛西林、拉氧头孢、磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶、异烟肼、吡嗪酰胺、利福平、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、甲硝唑、氟康唑、氟胞嘧啶等在脑膜无炎症时，脑脊液中的药物已达抑菌水平，为血药浓度的 50%～100%。青霉素、氨苄西林、哌拉西林、头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢唑肟、头孢西丁、氨曲南、四环素、环丙沙星、氧氟沙星、培氟沙星、阿米卡星、万古霉素与去甲万古霉素等在脑膜炎症时，脑脊液中的药物浓度也可达有效水平。以上两组药物均可选用于相应致病菌所致的中枢神经系统感染。至于苯唑西林、大部分氨基糖苷类（庆大霉素、链霉素、妥布霉素等）、红霉素等即使剂量大也难透过血脑屏障；在脑膜炎时药物在脑脊液中的浓度很低，达不到抑菌水平。苄星青霉素（长效西林）、林可霉素类、多粘菌素 B、两性霉素 B 和酮康唑几乎不能透过炎症脑膜。后两组药如用于中枢神经系统感染，需作脑室内或鞘内给药。

克林霉素与林可霉素、磷霉素、氟喹诺酮类在骨组织中的浓度较高，为血药浓度的 0.3～2 倍，常用于化脓性骨髓炎。

前列腺组织中以氟喹诺酮类、红霉素等大环内酯类、四环素类、磺胺与甲氧苄啶等的浓度为高。

一般抗菌药在浆膜腔和关节腔内的药物浓度达血药浓度的 50%～100%，故全身给药已足以治疗腔内感染，不必局部给药。除非有包裹性积液或脓液稠厚时，才作局部给药。

不少药物能透过血一胎盘屏障进入胎儿循环，其中氯霉素、四环素、磺胺药、甲氧苄啶、呋喃妥因、氟喹诺酮类在胎儿血中浓度为母血浓度的 50%～100%，氨基糖苷类的胎血浓度为母血浓度的 30%～50%，故孕妇应避免使用，以免引起相应的不良反应，影响胎儿的发育。

**（二）代谢和排泄**

部分抗菌药在体内代谢后，其抗菌活性减弱，例如头孢噻吩、头孢噻肟、氯霉素、异烟肼、利福平、磺胺药等，在严重感染时，用药剂量必须足够大。大多数的抗菌药如青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷类均由肾排泄，其尿药浓度为血药浓度的数十至数百倍。因此未累及肾实质的下尿路感染可选用低毒、价廉的品种，如氟喹诺酮类、磺胺与甲氧苄啶、呋喃妥因、阿莫西林、磷霉素、多西环素等。

主要或部分由肝胆系统排泄的药物，其胆汁中浓度较高，其中部分药物呈肝肠循环，胆汁中浓度比血药浓度高数倍至数十倍，包括红霉素等大环内酯类、利福平、林可霉素类、四环素、多西环素、氨苄西林、阿莫西林、哌拉西林、头孢哌酮、头孢曲松等药物。氨基糖苷类在胆汁中的浓度略低，较重的胆系感染选用胆汁中浓度高的药物，且可加用氨基糖苷类。而主要经肾排泄的头孢唑啉、头孢噻吩、头孢氨苄、头孢呋辛、头孢他啶、头孢噻肟、多粘菌素、万古霉素等在胆汁中的浓度很低，故不宜用于胆系感染。严重感染者可加用氨基糖苷类。

药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程可以数学方程加以描述，其药动学参数在临

床应用上有重要的实用价值。

1. 制订合理的给药方案　结合致病菌的药敏试验结果和感染的严重程度制订出适合于不同感染性疾病的给药方案。如选用β-内酰胺类抗生素，因属繁殖期杀菌剂，其消除半减期又短(约1h)，故以分次给药为宜，对严重感染需分次快速静脉滴注给药。而氨基糖苷类的消除半减期长，为2～3h；对部分致病菌具抗生素后续作用，故每天只需分1～2次给药即可。

2. 个体化给药　对肝、肾功能不全者，老年人，新生儿或是感染严重，又必须应用不良反应明显的抗菌药的患者，可进行血药浓度监测，进行个体化给药，以达到有效而安全的目的。

测定血药浓度的方法最简便、易行的是微生物法，但费时约1d。酶免疫法、高效液相层析法等都采用仪器，灵敏度高、快速、准确，但花费大。临床上主要对一些有效而毒性较大的药物如氨基糖苷类、万古霉素、两性霉素B等作治疗药物监测(TDM)。如庆大霉素经TDM调整剂量，使其血药峰浓度与谷浓度分别控制在5～8mg/L与<1.5mg/L水平，既可发挥最好疗效，又避免耳、肾毒性反应。

3. 人体对药物不同制剂的吸收率与生物利用度并不相同，据此，筛选出生物利用度高的品种供临床使用。

【抗菌药物的合理应用】

抗菌药物不仅对治疗细菌性感染和传染病起了巨大作用，而且是防治医院内感染的重要武器。然而临床上滥用抗菌药的现象十分普遍，这不仅影响了疗效，而且增加了不良反应的发生，加重细菌的耐药性。

合理应用抗菌药物系指在明确的指征下选用适宜的品种，并采用适宜的剂量、给药方案和疗程，以达到杀灭致病菌、控制和预防感染的目的。为此，无论治疗性或预防性用药均应严格掌握适应证。对于病毒性感染如感冒和流感，以及原因不明的发热者，则不应使用抗菌药，除非合并或继发细菌感染，或病情严重且可疑细菌感染的病例。为防止过敏反应和细菌耐药，应尽量避免皮肤、粘膜等局部用药。供局部应用的抗菌药物仅限于新霉素、杆菌肽、磺胺醋酰钠、磺胺嘧啶银盐等少数品种。

*(一) 根据病原菌选用合适的抗菌药*

针对不同的病原菌，选用相应有效的抗菌药是合理应用的最重要的原则(表7-1)。因此，在投用抗菌药物前，必须千方百计明确致病菌。如怀疑败血症、感染性心内膜炎或伤寒者，应多次抽血送培养；呼吸系统和尿路感染者分别作深部痰培养(嗽口后)和中段尿培养，其他可酌情作脓液、骨髓、渗出液等培养。涂片染色查菌往往比培养早获结果。病原菌分离、鉴定后的药敏测定和血清杀菌试验为正确选用药物创造了条件。

**表7-1　常见致病菌所致感染的抗菌药物选择**

| 致病菌 | 首选药 | 可选药 |
|---|---|---|
| 金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌 | | |
| 不产酶菌株 | 青霉素 | 林可霉素类、红霉素 |
| 产酶菌株 | 耐酶青霉素 | 第1代头孢菌素、万古霉素 |
| 甲氧西林耐药株 | 万古霉素(去甲万古霉素) | 氟喹诺酮类、磷霉素、阿米卡星、利福平 |
| 腐生葡萄球菌 | 氨苄西林 | 复方磺胺甲噁唑、呋喃妥因 |
| 溶血性链球菌、肺炎球菌 | 青霉素 | 氨苄西林、大环内酯类、林可霉素类、第1代头孢菌素 |

（续上表）

| 致病菌 | 首选药 | 可选药 |
|---|---|---|
| 草绿色链球菌 | 青霉素＋氨基糖苷类 | 万古霉素 |
| 肠球菌属 | 氨苄西林＋氨基糖苷类 | 万古霉素 |
| 淋球菌　不产酶株 | 青霉素 | 头孢曲松、氟喹诺酮类 |
| 　　　　产酶株 | 氟喹诺酮类 | 头孢曲松、大观霉素 |
| 脑膜炎球菌 | 青霉素 | 磺胺嘧啶、氯霉素、头孢呋辛 |
| 流感杆菌 | 氨苄西林 | 氯霉素、阿莫西林—克拉维酸、头孢呋辛 |
| 百日咳杆菌 | 红霉素 | 氨苄西林、氯霉素、复方磺胺甲噁唑 |
| 大肠杆菌 | 哌拉西林、庆大霉素 | 哌拉西林＋氨基糖苷类、氟喹诺酮类 |
| 大肠杆菌(尿路感染、腹泻) | 诺氟沙星 | 复方磺胺甲噁唑、吡哌酸、氟喹诺酮类、头孢氨苄、磷霉素 |
| 肺炎杆菌 | 头孢唑啉、头孢呋辛 | 哌拉西林或第2、3代头孢菌素＋氨基糖苷类 |
| 肠杆菌属 | 氨基糖苷类 | 氟喹诺酮类、第3代头孢菌素 |
| 沙雷菌属 | 哌拉西林、庆大霉素 | 氟喹诺酮类、第3代头孢菌素 |
| 变形杆菌属 | 氨基糖苷类、哌拉西林 | 氟喹诺酮类、第3代头孢菌素 |
| 普鲁威登菌属 | 哌拉西林 | 第2、3代头孢菌素，氟喹诺酮类，阿米卡星 |
| 摩根菌属 | 氨基糖苷类 | 哌拉西林、氟喹诺酮类、头孢呋辛、头孢噻肟 |
| 枸橼酸杆菌属 | 哌拉西林 | 庆大霉素，阿米卡星，第2、3代头孢菌素 |
| 伤寒杆菌 | 氟喹诺酮类 | 氯霉素、复方磺胺甲噁唑、氨苄(阿莫)西林、头孢曲松 |
| 志贺菌属 | 吡哌酸、诺氟沙星 | 黄连素、呋喃唑酮、复方磺胺甲噁唑 |
| 绿脓杆菌 | 妥布霉素 | 哌拉西林、环丙沙星、氧氟沙星、头孢他啶、头孢哌酮、氨曲南、亚胺培南 |
| 其他假单胞菌属 | 哌拉西林 | 氨基糖苷类 |
| 不动杆菌属 | 氨基糖苷类 | 哌拉西林、头孢他啶、氟喹诺酮类 |
| 产碱杆菌 | 哌拉西林 | 第3代头孢菌素 |
| 鼠疫杆菌 | 庆大霉素 | 其他氨基糖苷类、氯霉素 |
| 螺杆菌 | 红霉素 | 四环素、氯霉素、克林霉素、氟喹诺酮类、庆大霉素 |
| 布鲁菌属 | 四环素＋链霉素(庆大霉素) | 复方磺胺甲噁唑、氟喹诺酮类 |
| 霍乱弧菌 | 四环素 | 多西环素、吡哌酸、复方磺胺甲噁唑、庆大霉素 |
| 卡他摩拉菌 | 红霉素 | 复方磺胺甲噁唑、阿莫西林—克拉维酸、四环素、环丙沙星 |
| 白喉杆菌、破伤风杆菌、炭疽杆菌、产气荚膜杆菌 | 青霉素 | 红霉素、哌拉西林、头孢唑啉、氯霉素 |
| 艰难杆菌 | 万古霉素(口服) | 甲硝唑、氯霉素 |
| 结核杆菌 | 异烟肼 | 利福平、乙胺丁醇、链霉素、吡嗪酰胺 |
| 李斯德菌属 | 氨苄西林 | 复方磺胺甲噁唑、氯霉素、红霉素 |
| 厌氧球菌 | 青霉素 | 克林霉素、甲硝唑、氯霉素 |
| 脆弱类杆菌 | 甲硝唑 | 氯霉素、克林霉素、头孢西丁 |
| 产黑色素普氏菌 | 青霉素 | 甲硝唑、克林霉素、大环内酯类 |
| 螺旋体 | 青霉素 | 四环素、氯霉素 |
| 立克次体属 | 四环素 | 氯霉素、红霉素、氟喹诺酮类 |

（续上表）

| 致病菌 | 首选药 | 可选药 |
| --- | --- | --- |
| 衣原体属 | 四环素 | 多西环素、红霉素、氧氟沙星、环丙沙星 |
| 支原体属 | 红霉素 | 四环素、氧氟沙星 |
| 放线菌属 | 氨苄西林 | 青霉素、四环素、红霉素、克林霉素 |
| 诺卡菌属 | 复方磺胺甲噁唑 | 米诺环素、阿米卡星 |
| 念珠菌属、隐球菌 | 两性霉素 B＋氟胞嘧啶 | 氟康唑、酮康唑 |

对于革兰阳性菌大多首选青霉素，而对产β-内酰胺酶的菌株如耐青霉素的金黄色葡萄球菌应选用耐酶青霉素。耐甲氧西林葡萄球菌感染以万古霉素作用最强，疗效确切。

对于大多数革兰阴性杆菌如大肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌、绿脓杆菌等所致感染，首选药大多为哌拉西林或庆大霉素，其次可选用头孢菌素、氟喹诺酮类或其他氨基糖苷类等药物。

厌氧菌特别是脆弱类杆菌引起的感染首选甲硝唑，其次为克林霉素、林可霉素、氯霉素、头孢西丁等。

对于深部真菌感染，两性霉素 B 仍是疗效肯定的药物，其抗真菌谱广，但毒性及不良反应较明显。氟胞嘧啶仅对念珠菌和隐球菌具抗菌作用，口服吸收好，药物易透过血脑屏障渗入脑脊液。氟康唑比酮康唑的口服吸收率高，既可口服，又可静脉给药，易入脑脊液。伊曲康唑具高度脂溶性，与食物同服可使其吸收增加，可用于治疗隐球菌感染和曲菌病等。

（二）病原菌未明时的经验疗法

在未明确病原前或病原培养阴性时，应根据病史、症状、感染部位等分析最可能的病原菌，以此选择抗菌药，即经验疗法（表 7-2）。待病原菌确定后再按表 7-1 调整用药方案。

**表 7-2　细菌感染的经验疗法**

| 感染类型 | 伴随情况 | 可能致病病原体 | 首选药 | 可选药 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 败血症 | 皮肤软组织感染创伤、疖肿挤压史 | 葡萄球菌属主要为金黄色葡萄球菌 | 苯唑西林等耐酶青霉素或头孢唑啉等第 1 代头孢菌素独用或加庆大霉素 | 林可霉素、红霉素、万古霉素、氟喹诺酮类注射剂 |
| | 大面积烧灼伤 | 葡萄球菌属、绿脓杆菌、肠杆菌科细菌、不动杆菌属、A 群溶血性链球菌、真菌等 | 同上；哌拉西林等＋庆大霉素等 | 头孢他啶、头孢哌酮、氟喹诺酮类注射剂单用或加庆大霉素或妥布霉素 |
| | 气管切开、呼吸器、慢性肺部感染 | 肠杆菌科细菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌 | 同上 | 同上 |
| | 吸入性肺炎 | | | |
| | （医院外） | 口腔厌氧菌 | 大剂量青霉素 | |
| | （医院内） | 肠杆菌科细菌、厌氧菌 | 庆大霉素＋甲硝唑 | 庆大霉素＋克林霉素或氯霉素 |
| | 保留导尿、尿路手术操作、前列腺肥大等 | 肠杆菌科细菌、绿脓杆菌、肠球菌属 | 哌拉西林等＋庆大霉素或妥布霉素 | 氨苄西林＋第 3 代头孢菌素或氨基糖苷类 |

（续上表）

| 感染类型 | 伴随情况 | 可能致病病原体 | 首选药 | 可选药 |
|---|---|---|---|---|
| | 妇科手术后、流产、分娩后 | 脆弱类杆菌、B群链球菌、肠球菌属、大肠杆菌 | 哌拉西林＋氯霉素 | 氨基糖苷类＋甲硝唑或克林霉素 |
| | 胆道、肠道手术 | 肠杆菌科细菌、脆弱类杆菌 | 哌拉西林＋甲硝唑 | 头孢曲松或头孢哌酮、庆大霉素或妥布霉素＋氯霉素或克林霉素 |
| | 保留静脉补液导管 | 肠杆菌科细菌、葡萄球菌属、绿脓杆菌、念珠菌属 | 哌拉西林＋庆大霉素或妥布霉素 | 第3代头孢菌素＋氨基糖苷类、氟喹诺酮类注射剂 |
| 急性感染性心内膜炎 | 败血症、肺炎等严重感染 | 金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、产碱杆菌等 | 苯唑西林等耐酶青霉素＋庆大霉素 | 万古霉素、头孢他啶＋氨基糖苷类、氟喹诺酮类注射剂 |
| | 人工瓣膜置换术后心内膜炎（早期手术后2个月内） | 葡萄球菌属、肠杆菌科细菌、绿脓杆菌、类白喉杆菌、念珠菌属 | 苯唑西林或氯唑西林等＋庆大霉素 | 同上 |
| | 嗜毒者静脉注射毒品 | 金黄色葡萄球菌、假单胞菌属、D群链球菌 | 苯唑西林或氯唑西林＋庆大霉素或妥布霉素 | 万古霉素、庆大霉素＋哌拉西林 |
| | 静脉补液（保留静脉导管） | 葡萄球菌属、绿脓杆菌、肠杆菌科细菌、念珠菌属 | 同上 | 万古霉素＋哌拉西林、氟喹诺酮类注射剂 |
| 亚急性感染性心内膜炎 | 口腔、尿路手术或操作（原有心脏病变） | 草绿色链球菌、肠球菌属 | 青霉素＋链霉素或庆大霉素 | 氨苄西林＋庆大霉素、万古霉素 |
| | 人工瓣膜置换术后心内膜炎（晚期手术后2个月后） | 草绿色链球菌、肠杆菌科细菌、葡萄球菌属、肠球菌属 | 青霉素（大剂量）＋庆大霉素 | 万古霉素、氨苄西林＋庆大霉素或链霉素 |
| 化脓性心包炎 | | 金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、A群溶血性链球菌、肠杆菌科细菌 | 苯唑西林或氯唑西林＋庆大霉素或阿米卡星 | 万古霉素＋哌拉西林 |
| 脑膜炎 | 年龄<2个月 | 大肠杆菌等肠杆菌科细菌、B群溶血性链球菌、肠球菌 | 氨苄西林或哌拉西林＋庆大霉素 | 头孢噻肟或头孢他啶（对肠球菌无效） |
| | 2个月～10岁的儿童 | 流感杆菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌 | 氨苄西林＋氯霉素 | 头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松 |
| | 成人 | 肺炎球菌、脑膜炎球菌 | 青霉素（大剂量） | 氯霉素 |
| | 免疫缺陷、嗜酒、年龄>60岁 | 同上，另有肠杆菌科细菌、绿脓杆菌、流感杆菌、李斯德菌 | 哌拉西林＋庆大霉素或妥布霉素 | 第3代头孢菌素 |

（续上表）

| 感染类型 | 伴随情况 | 可能致病病原体 | 首选药 | 可选药 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| | 脑外科手术后 | 金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、肠杆菌科细菌 | 苯唑西林等耐酶青霉素＋庆大霉素；同上 | 头孢他啶等第3代头孢菌素＋阿米卡星 |
| 脑外伤 | 3d内 | 肺炎球菌、A群溶血性链球菌 | 治疗同成人脑膜炎 | |
| | 4d以上 | 同脑外手术后脑膜炎 | 治疗同脑外科手术后脑膜炎 | |
| 支气管炎 | ＜5岁的幼儿（细支气管炎） | 呼吸道合胞病毒，偶为腺病毒 | 继发细菌感染（支气管肺炎、中耳炎）采用氨苄西林 | 红霉素、磺胺药、阿莫西林—克拉维酸 |
| | 成人急性支气管炎 | 肺炎支原体、柯萨奇病毒 $A_{21}$、流感杆菌、百日咳杆菌 | 红霉素等大环内酯类 | 四环素 |
| | 成人慢性支气管炎 | 肺炎球菌、流感杆菌、卡他莫拉菌 | 四环素、多西环素、复方磺胺甲噁唑 | 阿莫西林—克拉维酸 |
| 成人肺炎 | 医院外感染、不嗜酒、无流感 | 肺炎球菌、肺炎支原体 | 青霉素、氨苄西林 | 红霉素、头孢唑啉等 |
| | 医院外感染或流感后 | 肺炎球菌、金黄色葡萄球菌 | 苯唑西林＋庆大霉素 | 头孢噻吩、头孢唑啉 |
| | 医院内感染 | 革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌 | 哌拉西林＋庆大霉素或阿米卡星、苯唑西林＋庆大霉素 | 第3代头孢菌素 |
| | 气管切开 | 革兰阴性杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌 | 哌拉西林＋庆大霉素或妥布霉素、苯唑西林＋庆大霉素 | 头孢他啶、头孢哌酮、环丙沙星针剂 |
| | 中性粒细胞减少症 | 肠杆菌科细菌、绿脓杆菌、肠球菌属、类杆菌属 | 同上 | 同上 |
| | 细胞免疫缺陷如淋巴瘤、器官移植等 | 革兰阴性杆菌、军团菌属、曲菌属、肺孢子虫等 | 同上 | 同上<br>复方磺胺甲噁唑 |
| 儿童肺炎 | 新生儿（2个月内） | 肺炎球菌、流感杆菌、革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、链球菌属 | 氨苄西林＋妥布霉素或庆大霉素 | 第3代头孢菌素 |
| | 2月～6岁 | 流感杆菌、肺炎球菌 | 氨苄西林 | 头孢呋辛 |
| | 年龄＞6岁 | 肺炎球菌、肺炎支原体 | 红霉素 | 青霉素 |
| 吸入性肺炎 | 见败血症 | —— | —— | —— |

（续上表）

| 感染类型 | 伴随情况 | 可能致病病原体 | 首选药 | 可选药 |
|---|---|---|---|---|
| 肺脓肿 | 痰臭味 | 类杆菌属、消化链球菌、梭杆菌属 | 克林霉素 | 氯霉素、青霉素 |
| | 痰无臭味 | 肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎杆菌、厌氧菌 | 头孢唑啉 | 克林霉素＋庆大霉素、氟喹诺酮类 |
| 膀胱炎 | | 大肠杆菌、其他革兰阴性杆菌、肠球菌属、衣原体属 | 诺氟沙星、复方磺胺甲噁唑 | 氨苄西林、阿莫西林—克拉维酸、呋喃妥因 |
| 肾盂肾炎 | 首次发作 | 大肠杆菌、奇异变形杆菌、肠球菌属 | 诺氟沙星 | 哌拉西林或庆大霉素等 |
| | 反复发作 | 大肠杆菌、变形杆菌属、克雷伯菌属、绿脓杆菌、肠球菌属 | 环丙沙星口服或针剂 | 庆大霉素或妥布霉素＋哌拉西林、第3代头孢菌素 |
| 前列腺炎 | 急性 | 肠杆菌科细菌、肠球菌属、金黄色葡萄球菌、淋球菌 | 氟喹诺酮类 | 复方磺胺、多西环素、四环素、红霉素 |
| | 慢性 | 肠杆菌科细菌 | | |
| 脓毒性流产 | 羊膜炎 | 类杆菌属、表皮葡萄球菌、B群溶血性链球菌、肠杆菌科细菌 | 哌拉西林 | 庆大霉素＋克林霉素或甲硝唑、氨苄西林—舒巴坦 |
| | 产后晚期(48h～6周内)，多在经阴道分娩后 | 沙眼衣原体 | 四环素 | 红霉素 |
| 胆道感染 | | 大肠杆菌等肠杆菌科细菌、肠球菌属、厌氧菌 | 庆大霉素等＋氨苄西林或哌拉西林 | 头孢哌酮、氧氟沙星 |
| 感染性腹泻 | 痢疾样大便 | 痢疾杆菌、EIEC、空肠弯曲杆菌、沙门菌属 | 吡哌酸、诺氟沙星 | 复方磺胺甲噁唑、磷霉素、红霉素 |
| 旅游者腹泻 | 脱水不严重(轻型) | 致病性大肠杆菌、产肠毒素性大肠杆菌、沙门菌属、志贺菌属、弯曲杆菌属、气单胞菌、轮状病毒、溶组织阿米巴原虫 | 磷霉素、头孢氨苄、氟喹诺酮类 | 哌拉西林、诺氟沙星、复方磺胺甲噁唑、多西环素 |
| | 失水较明显(重症) | 霍乱弧菌、产肠毒素性大肠杆菌、副溶血弧菌等 | 多西环素、四环素 | 诺氟沙星 |
| 肝脓肿 | | 肠杆菌科细菌、肠球菌属、类杆菌属、金黄色葡萄球菌、溶组织阿米巴原虫 | 哌拉西林＋庆大霉素、氨基糖苷类＋甲硝唑 | 第3代头孢菌素或氟喹诺酮类＋甲硝唑 |

（续上表）

| 感染类型 | 伴随情况 | 可能致病病原体 | 首选药 | 可选药 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 腹膜炎 | 原发性 | 肠杆菌科细菌、A群溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌 | 哌拉西林＋庆大霉素 | 第3代头孢菌素、氟喹诺酮类 |
| | 继发性 | 肠杆菌科细菌、肠球菌属、类杆菌属 | 哌拉西林＋甲硝唑 | 庆大霉素＋克林霉素或氯霉素、第3代头孢菌素或氟喹诺酮类＋甲硝唑 |
| 直肠周围脓肿 | 白血病、中性粒细胞减少 | 肠杆菌科细菌、类杆菌属、肠球菌属、假单胞菌属 | 哌拉西林＋克林霉素或庆大霉素 | 庆大霉素等氨基糖苷类＋甲硝唑 |
| 疖、痈、丹毒、脓疱、蜂窝织炎 | 反复发作 | 金黄色葡萄球菌、A群溶血性链球菌 | 苯唑西林或氯唑西林等耐酶青霉素 | 红霉素 |
| 化脓性关节炎 | 婴幼儿 | 金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌、B群溶血性链球菌 | 苯唑西林或氯唑西林＋哌拉西林 | 第3代头孢菌素 |
| | 儿童 | 流感杆菌、肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、A群溶血性链球菌 | 苯唑西林或氯唑西林＋氨苄西林 | 头孢呋辛 |
| | 成人 | 淋球菌、金黄色葡萄球菌、A群溶血性链球菌、肠杆菌科细菌 | 苯唑西林、氯唑西林＋哌拉西林 | 第3代头孢菌素 |
| | 人工关节、手术后、关节腔内注射 | 表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌、绿脓杆菌 | 苯唑西林或氯唑西林＋哌拉西林 | 万古霉素或克林霉素＋氟喹诺酮类 |
| 骨髓炎 | 婴幼儿(＜6个月) | A群和B群溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌 | 苯唑西林或氯唑西林＋哌拉西林 | 第3代头孢菌素 |
| | ＞6个月的儿童及成人 | 金黄色葡萄球菌 | 苯唑西林或氯唑西林 | 克林霉素＋第1代头孢菌素或万古霉素 |
| | 骨关节术后 | 金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌、绿脓杆菌 | 苯唑西林或氯唑西林＋哌拉西林或氟喹诺酮类 | 克林霉素＋庆大霉素 |

（三）熟悉抗菌药的抗菌特点和适应证

各类抗菌药具有相类同的抗菌与药理特点，而各品种又具有各自的特点，针对患者感染的病原菌，感染部位，生理，病理与免疫状态，用于相应的感染病例，对症下药，才能真正提高合理用药水平。

1. 青霉素类　属繁殖期杀菌剂，毒性低，水溶性好，组织分布广。过敏性休克等过敏反应为主要不良反应。

青霉素对革兰阳性菌、阴性球菌和螺旋体具强大抗菌活性，主要适应证为敏感菌所致的丹毒、猩红热、脓皮病、蜂窝织炎、中耳炎、肺炎、败血症、气性坏疽、炭疽、白喉、破伤风、淋病和梅毒等。长效制剂苄星青霉素主要用于消除咽喉部的溶血性链球菌，预防风湿热复发。

青霉素V的抗菌谱与青霉素G相同，但抗菌作用稍差，耐胃酸，可口服给药。适用于敏感菌所致轻症感染和预防风湿热复发。

耐酶青霉素包括苯唑西林、氯唑西林、双氯西林和氟氯西林，对葡萄球菌所产生的β-内酰胺酶稳定，主要用于耐青霉素的葡萄球菌感染。

氨基青霉素对肠球菌的作用突出，且抗菌谱广，大肠杆菌、沙门菌属、志贺菌属、流感杆菌、奇异变形杆菌对之敏感。易透过血脑屏障。主要用于肠球菌和敏感的革兰阴性杆菌所致的心内膜炎、脑膜炎、肺炎、胆道感染和尿路感染，也用于不能耐受氯霉素的伤寒及其带菌者。主要品种有氨苄西林与阿莫西林，后者口服吸收好，且皮疹发生率明显为低。

广谱青霉素对包括绿脓杆菌在内的大多数革兰阴性杆菌具良好抗菌活性，主要用于各种革兰阴性杆菌所致的败血症、腹腔感染、肺炎、胆道感染、脑膜炎、尿路感染等。主要品种为哌拉西林，而羧苄西林因其抗菌作用弱已较少应用。

替莫西林与美西林为抗革兰阴性杆菌的青霉素，其抗菌谱窄，对大肠杆菌、肠杆菌属、奇异变形杆菌、肺炎杆菌、枸橼酸杆菌等作用优于氨基青霉素，但对绿脓杆菌及所有革兰阳性菌无效。主要用于肠杆菌科细菌引起的尿路、呼吸道与软组织等感染。

2.头孢菌素　不仅具有青霉素的优良药理特征，且抗菌谱广，对细菌产生的β-内酰胺酶稳定，其过敏反应较青霉素类少见。但肠球菌及脆弱类杆菌耐药。对青霉素过敏者可选用头孢菌素，但应注意交叉过敏可能。曾有青霉素过敏性休克等严重反应史者，或新近发生青霉素过敏反应者，应避免应用头孢菌素。

第1代头孢菌素主要用于耐药金黄色葡萄球菌和大肠杆菌、流感杆菌、奇异变形杆菌、沙门菌属、志贺菌属等少数革兰阴性杆菌引起的各种感染。对金黄色葡萄球菌的作用优于第2、3代头孢菌素。其中头孢唑啉的抗菌作用较突出，对某些产气杆菌和肺炎杆菌也有作用，血药浓度较高，单用时肾毒性低，可用于感染较重的病例。头孢噻吩在体内代谢后活性减弱，故严重病例所用剂量较大。上述两品种与其他肾毒性抗生素或呋塞米(速尿)合用时，需注意肾毒性的发生。头孢氨苄与头孢拉定的抗菌作用较弱，口服用以治疗敏感菌所致的上呼吸道、下尿路、肠道及皮肤软组织感染等。头孢拉定既有口服又有注射制剂便于换用，且注射用头孢拉定A不含钠，适用于浮肿、心功能不全者与老年患者。

第2代头孢菌素对革兰阴性杆菌的作用比第1代头孢菌素更强，对部分吲哚阳性变形杆菌、肠杆菌属、枸橼酸杆菌等也有一定作用，对β-内酰胺酶更稳定，主要用于耐药金黄色葡萄球菌及上述敏感革兰阴性杆菌感染及其混合感染。头孢呋辛的毒性低微，易透入脑脊液。其酯化物可供口服，但生物利用率低。

第3代头孢菌素对β-内酰胺酶更稳定，对包括绿脓杆菌、沙雷菌属在内的各种革兰阴性杆菌均具强大抗菌活性，作用优于第1、2代头孢菌素，毒性低。主要适用于严重的革兰阴性杆菌或病原菌不明的感染、混合感染以及免疫缺陷者感染。头孢噻肟对肠杆菌科细菌作用突出，因在体内代谢后其抗菌活性较原形为差，故严重病例的剂量应大。头孢他啶对绿脓杆菌的作用很强，毒性低。头孢曲松的抗菌作用介于头孢噻肟与头孢他啶之间，40%的药物经胆汁排泄，适用于肝胆系统感染和肝或肾功能不全者感染。其半减期长达7～8h，每天只需给

药 1～2 次。头孢哌酮对绿脓杆菌和沙雷菌属的作用仅次于头孢他啶，对 β-内酰胺酶不太稳定，难以透入脑脊液。70％的药物经胆汁排泄，适用于肝胆系统感染和肾功能不全者感染。头孢哌酮易引起肠道正常菌群紊乱，偶可引起出血倾向。

3. 其他 β-内酰胺类　舒巴坦与克拉维酸等 β-内酰胺酶抑制剂可抑制细菌所产生的 β-内酰胺酶，以保护青霉素、头孢菌素免受破坏。氨苄西林—舒巴坦、阿莫西林—克拉维酸与头孢哌酮—舒巴坦等复合剂可用于产酶菌、耐药菌所致感染。

头孢西丁、头孢美唑等头霉素对需氧菌的作用类似第 2 代头孢菌素，且对脆弱类杆菌等厌氧菌具良好抗菌活性。拉氧头孢、氟氧头孢等氧头孢烯类抗生素对需氧菌的作用类似第 3 代头孢菌素，对厌氧菌作用突出。头霉素与氧头孢烯类均可用于腹腔感染、盆腔感染、肺脓肿等需氧菌与厌氧菌混合感染。

碳青霉烯类的亚胺培南其抗菌谱极广，主要用于多重耐药菌与产酶菌所致的严重混合感染、病原菌不明的感染及免疫缺陷者感染。

单环类的氨曲南其抗菌谱窄，对包括绿脓杆菌在内的各种阴性菌作用强大，适用于这些细菌引起的严重感染或对青霉素、头孢菌素过敏的革兰阴性菌感染。

4. 氨基糖苷类　其抗菌谱广，属静止期杀菌剂，对大多数革兰阴性菌、阳性菌及结核杆菌具良好作用，且对部分菌具抗生素后续作用，但有不同程度的肾、耳毒性。庆大霉素、妥布霉素的抗菌作用较强，且对绿脓杆菌也有效。卡那霉素、核糖霉素的抗菌作用较弱。而阿米卡星、奈替米星对细菌产生的氨基糖苷钝化酶稳定，可作为耐上述品种的菌株所致感染的备用药。大观霉素仅用于淋病。

新霉素与巴龙霉素的毒性大。前者口服用于痢疾、肠炎与肠道手术前准备，外用于皮肤、五官感染；后者用于痢疾和阿米巴肠病。

5. 大环内酯类　主要用于各种阳性菌所致感染以及支原体肺炎、军团病和白喉带菌者等。以红霉素的作用为强，而麦迪霉素、交沙霉素、螺旋霉素、克拉霉素、罗红霉素、阿齐霉素、米欧卡霉素等的消化道反应较小，口服吸收较好，某些品种的组织内浓度较高，对细胞内病原体、卡他莫拉菌的作用增强。因属抑菌剂，不宜作为严重感染的主要用药。

6. 林可霉素类　主要用于葡萄球菌等革兰阳性菌所致感染，特别是急性与慢性骨髓炎，以及厌氧菌感染。克林霉素比林可霉素的抗菌作用强，且血药浓度与骨浓度高，引起腹泻与假膜性肠炎的发生率较低。

7. 四环素类　由于常见致病菌对四环素耐药率高，故仅用于特殊感染，如立克次体病、布鲁菌病、支原体肺炎、霍乱、回归热、衣原体感染，以及痤疮、鼠疫、兔热病等。多西环素、米诺环素、甲烯土霉素等半合成品种尚用于轻症金黄色葡萄球菌感染，尿道、胆道与呼吸道感染。

8. 氯霉素类　抗菌谱广，主要用于伤寒及其他沙门菌属感染，也用于立克次体、螺旋体、军团菌、流感杆菌和各种厌氧菌所致感染。药物在脑脊液中浓度高，常用于敏感菌所致的化脓性脑膜炎与脑脓肿。因对骨髓造血具抑制作用，可致再生障碍性贫血，故一般感染如咽炎、肠炎不宜采用。

9. 多肽类　抗菌谱窄，但杀菌作用强，细菌不易产生耐药性。其对耳、肾等毒性明显，仅用于敏感菌所致的严重感染。万古霉素与去甲万古霉素用于金黄色葡萄球菌、肠球菌，特别是耐甲氧西林葡萄球菌引起的严重感染；口服给药对艰难杆菌所致的假膜性肠炎有效。多粘

菌素B与E对变形杆菌和沙雷菌属以外的各种革兰阴性杆菌具强大作用，主要用于绿脓杆菌等革兰阴性杆菌的严重感染或多重耐药菌感染。该品目前已少用，被高效低毒的第3代头孢菌素和氨基糖苷类新品种所替代。杆菌肽主要作用于各种葡萄球菌等革兰阳性菌，临床上仅供局部使用。

10. 利福霉素类　主要用于结核病治疗．对麻风杆菌、耐药金黄色葡萄球菌、厌氧菌、沙眼衣原体、腺病毒、巨细胞病毒也有一定作用。因细菌易产生耐药性，故一般不单独用药。利福定在体外对结核杆菌的作用比利福平稍强；利福喷汀为长效品种。

11. 其他　磺胺药与甲氧苄啶合用时抗菌作用增强，主要用于流行性脑脊髓膜炎、细菌性痢疾、伤寒、布鲁菌病、霍乱、鼠疫、诺卡菌病等的治疗，也用于一般需氧敏感菌引起的感染。局部用药供创面感染、眼科感染用。异烟肼、乙胺丁醇等需联合用药，用于结核病治疗。氟喹诺酮类主要用于革兰阴性杆菌所致感染，也用于革兰阳性菌、结核杆菌、支原体、衣原体、麻风杆菌等所引起的感染。诺氟沙星、氧氟沙星与环丙沙星等较常用。磷霉素适用于葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等所致的感染，毒性低微，肝、肾功能不全者也可选用。甲硝唑用于厌氧菌感染。

（四）严格掌握联合用药指征

多数感染以一种抗菌药足以控制，不必联合用药。只有在以下情况才考虑联合用药：①病原未明的严重感染；②单药难以控制的严重感染如感染性心内膜炎或败血症；③单药不能控制的严重混合感染；④需较长期用药，而细菌易产生耐药性时，如结核病、心内膜炎、慢性骨髓炎等治疗；⑤为减少药物的毒性反应，如抗深部真菌感染时以两性霉素B和氟胞嘧啶联合，可减少前者的剂量，从而减轻其毒性反应。

联合用药力求获协同作用。繁殖期杀菌剂（如青霉素类、头孢菌素类、其他β-内酰胺类、万古霉素、磷霉素等）与静止期杀菌剂（如氨基糖苷类、多粘菌素等）合用常获协同作用。静止期杀菌剂与快速抑菌剂（如四环素类、氯霉素类、大环内酯类、林可霉素类等）合用常呈累加或协同作用。快速抑菌剂与慢速抑菌剂（如磺胺药、环丝氨酸等）合用常呈累加作用。而繁殖期杀菌剂与快速抑菌剂合用偶可出现拮抗现象，应予避免；必须合用时，应尽量将两类药间隔开，且先投用繁殖期杀菌剂。

滥用联合疗法不仅浪费药物，增加不良反应，而且常使致病菌不易培养出，临床表现变得不典型而延误诊断与治疗。一旦出现拮抗现象，将加重病情，延误抢救时机。

（五）严格掌握预防用药指征

单纯的病毒感染、昏迷、休克、心力衰竭、外科无菌手术、各种穿刺、造影术或其他无菌性操作，均无预防应用抗菌药的必要。相反，滥用抗菌药不仅不能减少继发细菌感染发生，反而增加耐药菌感染的概率。

预防用药主要在以下情况下应用：①苄星青霉素预防风湿热复发；②磺胺嘧啶预防流行性脑脊髓膜炎；③乙胺嘧啶与磺胺多辛预防疟疾；④接触霍乱、百日咳、鼠疫、布鲁菌病等患者后给予相应抗菌药预防；⑤孕妇、老人、婴幼儿菌尿症预防用药，一次性给药；⑥污染性手术前，如腹部手术、妇产科经阴道手术、肺部手术等；⑦战伤、复杂外伤、严重烧伤后；⑨清洁的大型手术如心血管手术、关节置换、移植手术；⑩矫形、美容手术等。

预防用药，主要针对一二种最可能发生感染的细菌，如战伤、外伤以青霉素预防气性坏疽；大多数心胸手术，胃、胆道手术以头孢唑啉预防术后感染；结肠、直肠手术前以新霉素与

甲硝唑口服作肠道准备。用药时间根据预防的感染种类而定，不得随意延长。如外科手术一般在手术前 0.5～1h 给药一次，手术时间超过 4～6h 可重复给药一次，用药通常不超过 24h。烧伤后扩创、复杂外伤后可预防用药 3～5d。必须强调，预防用药代替不了严格的消毒技术和无菌操作。

【抗菌药物在老年人、新生儿、孕妇和哺乳妇女的应用】

老年人、新生儿、孕妇与哺乳妇女的生理、代谢与健康人不同，直接影响药物的药动学特点，抗菌药物的应用有特殊之处。

（一）在老年人中的应用

1. 老年人抗菌药的药理特点　①肾功能生理性减退，35 岁后每增 1 岁，其内生肌酐清除率减少 1%，药物的清除半减期延长，血药浓度比正常成人高，故用药剂量需按肾功能减退程度调整。而血肌酐值并不能正确反映肾功能状态。②老年人肝脏对抗菌药的代谢、灭活和清除功能降低。③体液量减少，脂肪组织中的药物浓度高，血清白蛋白减少，游离药物的浓度较高。总之老年人的血药浓度较健康成人为高，易造成药物过量，毒性反应易于发生。

2. 老年人细菌感染的特点　①防御免疫功能降低，胃、胆汁和尿中常有细菌生长，易发生感染，常见肺部感染、慢性支气管炎合并感染、尿路感染、胆道感染和败血症等；②常见致病菌为革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、肠球菌和真菌等；③常有心血管、呼吸道疾病，前列腺肥大、糖尿病等疾病基础。

3. 抗菌治疗原则　①宜选用杀菌剂，但尽量避免应用肾毒性明显的药物。常用青霉素类、头孢菌素和其他 β-内酰胺类抗生素。②用药剂量宜低，按肾功能减退程度调整剂量。青霉素剂量不宜过大，宜分次给药，以防“青霉素脑病”。③应尽量作血药浓度监测，个体化给药。④不良反应多见，但易于疏忽或掩盖，需严密观察，及时处理。⑤注意综合治疗，水和电解质平衡，密切注视心、肝、肾功能的变化。

（二）在新生儿中的应用

1. 新生儿抗菌药的药理特点　①体内酶系统不成熟，影响药物代谢灭活；②肾功能发育不全，经肾排泄的药物排泄减缓；③血浆白蛋白与药物结合能力弱，游离药物浓度高；④细胞外液容量较大，药物消除相对缓慢，消除半减期延长。这些均使血药浓度增高，毒性反应增多。

2. 抗菌治疗原则　①用药量宜适当减少。②避免应用毒性明显的药物如氨基糖苷类、氯霉素、多粘菌素、万古霉素、呋喃类、四环素类、磺胺药等。必须应用时，应作血药浓度监测。③宜选用青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类等安全有效的药物。④不宜肌内注射给药。⑤新生儿的药动学过程随日龄而变化，故应按日龄调整给药方案。

（三）在孕妇中的应用

1. 妊娠期抗菌药的药理特点　①血浆容量增大，药物分布容积增加，血药浓度较妊娠前为低，故用药剂量应适当加大；②对某些药物的毒性作用较敏感，如四环素和红霉素酯化物易致肝毒性；③氯霉素、四环素类、磺胺药、甲氧苄啶、呋喃类、氟喹诺酮类、红霉素酯化物、氨基糖苷类等易通过胎盘，对胎儿产生不良反应。

2. 抗菌治疗原则　①妊娠期可安全选用的药物有：青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类（除酯化物外）、林可霉素类、磷霉素等；②妊娠期应避免使用的药物有：四环素类、红霉素酯化物、氨基糖苷类、异烟肼、万古霉素与去甲万古霉素、呋喃类、氟胞嘧啶等；妊娠早期避免使

用的有氟喹诺酮类、甲硝唑、利福平、甲氧苄啶、酮康唑等；妊娠后期避免使用的有氯霉素、磺胺药等。

（四）在哺乳妇女中的应用

在乳汁中浓度高，且对乳儿有影响的抗菌药包括：磺胺药、氯霉素、红霉素、四环素类、甲氧苄啶、异烟肼等，哺乳妇女应用时，应暂停哺乳。青霉素类与头孢菌素类在乳汁中浓度低，乳妇应用时对乳儿较安全。

（张永信）

【肝、肾功能损害时抗菌药物的合理应用】

（一）肝功能损害时抗菌药物的应用

肝脏是药物代谢的主要脏器，药物在肝脏中的代谢受药物本身动力学、患者年龄、性别、种族、肝脏的生理或病理状态及肝细胞药物代谢酶以及药物本身或其代谢物对肝脏的作用等多因素的影响。而目前常用的肝功能试验并不能正确地反映肝脏对抗菌药物的代谢和清除能力。一般而言，肝病时肝脏对药物的代谢和清除的影响与肝病的严重程度成正比，在急性肝炎时改变较轻而短暂；但在重症肝炎患者中，抗菌药物在肝中代谢有明显减退，但其分布容积及蛋白结合则基本正常，故血药浓度常见增高；肝硬化伴腹水、低蛋白血症和黄疸患者由于细胞外液增多，药物的分布容积增加则血药浓度每见降低；合用肝酶诱导药物时（如抗组胺类药物、肾上腺皮质激素等），在肝脏中代谢的抗生素如氯霉素的代谢加速、半减期缩短致使血药浓度低于正常值，很多药物本身对肝脏有毒性作用，肝脏已有病变者则更易受到药物的影响。

一般而言，有慢性肝病或肝功能明显减退者，应避免使用在肝内代谢及经肝清除的药物，对有肝肠循环的药物也应慎用或忌用，对肝脏有毒性的药物应减量或避免使用。

肝病时应避免使用以下药物：四环素族（除多西环素外）对肝脏有直接毒性作用，可引起严重的肝脂肪变性，而肝病患者对四环素族的分解代谢物及其作用特别敏感，更易加重肝损害程度。氯霉素与葡萄糖醛酸的结合作用在肝功能不全时受损，以致游离氯霉素的血浓度升高，从而抑制红细胞的生成。尤其新生儿酶系发育不全，应用较大剂量氯霉素后可引起“灰婴综合征”。红霉素月桂酸酯（即无味红霉素）及红霉素丙酸酯等可引起胆汁郁积性肝炎，故酯化红霉素在肝病患者中应予忌用。在严重肝病时，利福平及两性霉素 B 可引起肝功能进一步损害，导致黄疸等，故应忌用。其他避免使用的药物尚有磺胺类药物及与甲氧苄啶的复方制剂、酮康唑及咪康唑。氟胞嘧啶主要由肾排出，故非绝对禁忌，但应在密切观察下使用。

一些主要由肝脏清除，在肝功能受损时，清除减少而使药物积聚，但并无明显毒性的药物应慎用或减量应用：克林霉素在肝病时排泄明显减慢，半减期延长，积聚体内可导致 ALT 及 AKP 增高；林可霉素在肝病时排泄亦减少，故两者在肝病时应慎用或减量应用；红霉素（除酯化物外）可略予减量使用；快乙酰化者应用异烟肼可致代谢加快，引起药物性肝炎，尤其和利福平合用须大幅度减量。

青霉素与头孢菌素类虽可引起 ALT 的一过性升高，但为可逆性，影响不大。如与肝、肾功能损害同时存在时，则药物的清除受到明显影响，尤其青霉素类，可引起青霉素脑病和严重电解质平衡失调。

氨基糖苷类及万古霉素主要自肾排出，一般无肝毒性；其他如多西环素、诺氟沙星、环丙沙星、甲硝唑、呋喃妥因及大观霉素等在肝功能不全时仍可应用一般常规剂量，但仍以定期

随访肝功能为妥。

（二）肾功能损害时抗菌药物的应用

许多抗菌药物以其原形或代谢产物，经肾清除排泄，肾功能不全时药物排泄减慢在体内积聚，更进一步增加肾损害。为确保安全，肾功能不全的感染患者合理选药，及时调整剂量及给药方案极为重要。

肾功能试验中，内生肌酐清除率及血清肌酐值最为方便可靠。在肾损害的早期，肾小球滤过率为正常的 50%～75%时，血清肌酐值可能仍在正常范围内，尤其老年人更有此种情况。但此时肌酐清除率则已出现相当影响，其数值与肾小球滤过率基本成平行关系，可以精确地反映肾功能状况。其他如尿素氮、非蛋白氮则受多种因素影响，可靠性较差，仅作参考。

根据各种抗菌药物的主要代谢过程、排泄途径及毒性大小，在肾功能中，重度损害时的应用，大致可分为 4 类：①不需调整剂量者如大环内酯类、多西环素、利福平及磷霉素等及一些可略予减少剂量者如林可霉素、克林霉素、青霉素类（氨苄西林、哌拉西林、苯唑西林等）、两性霉素 B、氯霉素及甲硝唑等；②剂量宜适当减少或延长给药间期者：有羧苄西林、头孢他啶、第 1 代头孢菌素、氧氟沙星及氟胞嘧啶等；③剂量必须减少者为氨基糖苷类、万古霉素及多粘菌素类；④不宜应用者：头孢噻啶、四环素族、磺胺类、萘啶酸、呋喃类及一些抗结核药（吡嗪酰胺、乙胺丁醇及环丝氨酸等）。

第 1 类药物如多西环素在肾功能重度减退时大部分由肠道排出体外，在体内无积聚；大环内酯类药物的半减期仅稍有延长，利福平及磷霉素等在体内均无积蓄，故一般均不需减量应用。

林可霉素、克林霉素、青霉素类的半减期在肾功能减退时有一定程度的延长，血浓度也有增高，但由于毒性低，通常只需略予减少剂量。两性霉素 B 仅少量以原形由肾排出，肾功能重度减退时，半减期仅略有延长，故仍可每日或隔日静脉应用。其肾毒性与本品每日用药剂量大小有关，故宜给予最小有效量。氯霉素本身对肾脏毒性较小，在肾功能不全时，其本身及代谢产物半减期可延长而在体内积聚，造成骨髓抑制，故在肾功能不全时应适当减量。

第 1 代头孢菌素对肾脏有一定毒性，与其他肾毒药物合用时更甚。氨基糖苷类，多粘菌素 B、E，万古霉素等对肾脏有肯定毒性，用于肾功能不全的感染患者必须减少剂量或延长给药间期，并避免与其他肾毒性药物合用，疗程最好不超过 2 周。氨基糖苷类的肾毒性和肾皮质中的药物浓度有关，故血浓度不一定能反映药物在肾皮质中的水平，停药后肾毒性仍可出现。

头孢噻啶、四环素类（除多西环素外）在肾功能中、重度损害时可在体内蓄积并加重肾毒性。各类磺胺药经肾排泄，可引起间质性肾炎、血尿及结晶尿等，故禁忌使用。

必须注意：肾功能减退时，某些药物的肾外毒性更易出现，例如氨基糖苷类的耳毒反应加剧，四环素族可产生肝损害，大剂量青霉素可能引起惊厥（青霉素脑病）。

关于氨基糖苷类在肾功能不全时的给药方法报道很多，有减量法、延长给药间期法、根据药代参数计算给药量、半量一个半减期给药法等。但由于药物的吸收、排泄的个体差异很大，在肾功能减退时尤然。因此有条件单位应以微量法多次测定血中高峰和低谷浓度，并以此调整每日或每次给药量，以防止药物过量而造成中毒或浓度过低而无效。处理严重感染时，不管患者肾功能如何，均应给予首次冲击量或饱和量，一般较正常每次量稍大或为其倍量，以保证组织和体液中迅速到达有效浓度。以下为一些常用而简便的给药方法。

1. 减量法　每日或每次给药量酌减而给药间期不变：①简单推算法：肾功能轻度、中度和重度减退时，各给正常量的2/3～1/2、1/2～1/5和1/5～1/10。以庆大霉素为例，正常人每日量为240mg，在肾功能轻、中和重度损害时分别减少为每天120mg～160mg、50mg～120mg和25mg～50mg，分2～3次注射；②由内生肌酐清除率推算，主要用于氨基糖苷类抗生素。

2. 延长间期法　每次给药量不变而给药间期延长，主要根据肾功能减退时的药物半减期和药物毒性来延长给药间期，此方法常使血药浓度波动幅度增大，可能影响对严重感染的疗效，因而以减量法较为适宜，也可两种方法结合应用。

有条件单位进行血药浓度监测，则能做到给药个体化，以保证治疗有效而预防毒性反应的发生。

（张梅芳）

【抗菌药物的不良反应】

抗菌药物的不良反应包括毒性反应、过敏反应、两重感染和细菌产生耐药性。

（一）毒性反应

毒性反应是抗菌药物所致各种不良反应中最常见的一种，是药物对各种组织器官的毒性或化学刺激所致。其严重程度常与剂量有关，可表现在以下几方面。

1. 神经系统　大剂量静脉给药，鞘内或脑室内给药时剂量大、浓度高或速度快，均可产生严重的中枢神经毒性反应。大剂量青霉素、羧苄西林或异噁唑类青霉素可引起幻觉、肌阵挛和癫痫；静脉滴注泰能、环丙沙星亦可致惊厥、癫痫样发作，在老人、肾功能不全时更易发生，停药后常可于1～3d内复原。大剂量应用异烟肼、环丝氨酸等亦可因脑内谷氨酸脱羧酶活性减低、维生素$B_6$缺乏和$\gamma$-氨基丁酸(GABA)含量减少而发生癫痫，大剂量维生素$B_6$可预防和减轻癫痫的发作。鞘内注射青霉素类、氨基糖苷类和两性霉素B等可引起脑膜刺激征或神经根刺激征，目前一般认为鞘内给药应尽量避免，必需应用时应掌握剂量及浓度。

第Ⅷ对脑神经损害是氨基糖苷类的主要不良反应之一，孕妇应用该类药品后药物可通过胎盘而影响胎儿耳蜗，可能造成先天性聋哑；其他如万古霉素、紫霉素等亦可引起这种损害，影响耳蜗或前庭功能或两者兼而有之，表现为听力障碍或平衡失调、眩晕等。耳毒反应的发生除与剂量、疗程有关外，其他如小儿、老年、肾功能不全者、失水及有高敏体质者尤易发生，因此在上述患者应用此类药物时应慎重，有条件单位可进行电测听和血药浓度监测。较大剂量和较长期应用氯霉素、乙胺丁醇后可引起视神经炎、视神经萎缩，甚至视网膜出血等视神经损害。氨基糖苷类、多粘菌素类及四环素族药物应用后可发生神经肌肉阻滞作用，大剂量快速静脉注射可发生四肢软弱无力和呼吸抑制，严重者可危及生命，尤易发生在同时应用麻醉剂、低血钙、重症肌无力及肾功能不全者。给予钙剂及新斯的明能帮助恢复。周围神经炎可发生在应用青霉素类、氨基糖苷类、多粘菌素类、异烟肼、呋喃类及磺胺类药物后，表现为口唇及手、足麻木，可能与药物所含杂质或药物引起维生素$B_6$缺乏有关。应用青霉素G、氯霉素、环丝氨酸、异烟肼等偶可引起精神症状。

2. 肝脏　红霉素酯、四环素族、氯霉素、林可霉素、克林霉素、利福平、两性霉素B、异烟肼及磺胺药等均可引起肝脏损害，有的是对肝脏的直接毒性作用，有的是过敏反应或两者兼有。病理变化可为肝细胞脂肪变性，可为胆汁郁积。临床表现为黄疸、肝肿大、ALT升高等。此外，一些药物如青霉素类、头孢菌素类以及喹诺酮类均有可能引起一过性血清转氨酶升

高。

3. 肾脏　药物通过肾小管分泌排泄，致使小管内药物浓度远高于其他组织或器官。因而，肾毒性相当常见，表现程度轻重不一。氨基糖苷类、第1代头孢菌素、多粘菌素类、万古霉素及两性霉素B均可引起肾功能损害，早期可表现为蛋白尿和管型尿，继则有尿量改变及肾功能损害、氮质血症及电解质紊乱等。四环素类可引起负氮平衡，导致氮质血症、酸中毒等，但多西环素则对肾脏损害少。磺胺药和氟喹诺酮类长期应用时可在尿中析出结晶，引起血尿或肾功能损害。一般肾功能损害在用药后3～6d发生，停药后可较快恢复，少数可出现急性肾功能衰竭。

4. 血液系统　氯霉素对血液系统的毒性最为常见，可为贫血、白细胞减少甚或再生障碍性贫血；其他如青霉素类、两性霉素B及磺胺药可致溶血性贫血或粒细胞缺乏；多种半合成青霉素类和头孢菌素类用量较大时可抑制肠道菌群产生维生素K，引起低凝血酶原血症，以致发生出血现象；头孢孟多、头孢哌酮、拉氧头孢及羧苄西林等引起出血反应，文献已屡有报道。

5. 胃肠道　由于药物的直接化学刺激及肠道的菌群失调，许多药物服用后可引起恶心、呕吐、纳呆、腹泻、舌炎等，以四环素类、红霉素、磺胺类等为常见，除万古霉素外几乎所有抗菌药物均可引起抗生素相关性肠炎。

6. 其他　一些药物静脉注射可引起血栓性静脉炎；大剂量青霉素G钠盐或钾盐快速滴注可引起高血钠或高血钾症；四环素类可引起黄斑牙；新生儿应用大剂量氯霉素可引起“灰婴综合征”。

（二）变态反应

所有抗菌药物几乎都可引起变态反应，但以青霉素类引起者较为多见，其水溶液在放置过程中经降解、分子重排使青霉烯酸等含量成倍增长，与蛋白质结合则成为全抗原，在临床可引起即刻反应及迟发反应。

1. 过敏性休克　多种抗菌药物可引起过敏性休克，但以青霉素为多见，可发生在任何种给药途径，甚或皮肤试验时。多数患者有个人变态反应病史或有家属过敏史。休克的发生极为迅速，50%患者发生在皮肤试验或注射后5min内，90%发生在30min内。主要表现为4组症状：①呼吸道阻塞症状：胸闷、气急、呼吸困难、紫绀及喉头阻塞感；②循环衰竭症状：苍白、冷汗、四肢厥冷、血压下降；③神经系统症状：烦躁、昏迷、抽搐等；④其他症状：呕吐，腹泻，大、小便失禁，皮疹等。严重者可于短时间内死亡，故须分秒必争、及时就地抢救。按具体情况予以注射肾上腺素、肾上腺皮质激素、扩充血容量剂、血管活性药以及吸氧等措施，直至脱离险情。为防止过敏性休克的发生，在应用青霉素、链霉素时，应详细询问病史。应用各种青霉素制剂前，必须进行皮肤试验。除青霉素和氨基糖苷类药物外，头孢菌素类、磺胺药、四环素、氯霉素、吡哌酸等偶亦可发生过敏性休克。

2. 药疹　几乎所有抗菌药物都能引起皮疹，但以青霉素、氨苄西林、氨基糖苷类、磺胺药等为多见。皮疹可表现为多形性：猩红热样、荨麻疹样、斑丘疹及结节红斑等，严重者可表现为出血性紫癜、剥脱性皮炎。初次用药者常在用药后7～10d出现，再次接触则可短至1～2d内发生。轻型皮疹必须继续用药者，可加用抗组胺药，并严密观察。如皮疹继续发展，则必须停药，并加强抗过敏治疗。

3. 药物热　一般发生在用药后1～12d，可单独出现，亦可与药疹同时出现，为弛张或稽

留热型,停药后1～2d体温即可降至正常。β-内酰胺类抗生素、氨基糖苷类、万古霉素及两性霉素B等均可引起此种反应。药物热需与原发感染的发热相鉴别,其主要诊断依据为:①应用抗菌药物后感染得到控制,但体温反跳;或感染尚未被控制,用药后体温更高。②发热不能以原有感染或继发感染解释,虽有发热,但一般情况良好。③应用退热药无明显作用,但停用抗菌药物后,体温迅速下降。④或伴有皮疹等其他过敏反应。

4.其他 血清病样反应及血管神经性水肿,多见于应用长效青霉素后,可表现为发热、关节痛、荨麻疹、淋巴结肿大及嗜酸粒细胞增多等,一般并不严重,但如发生在脑部或呼吸道则可危及生命。应用β-内酰胺类抗生素后,偶可发生溶血性贫血,直接Coombs试验可呈阳性。与剂量无关的氯霉素所致再生障碍性贫血亦属过敏反应。

(三)二重感染

二重感染即菌群交替症。在正常情况下,人体口咽、皮肤、肠道、呼吸道及泌尿生殖道内存在大量寄生菌群,在相互制约下处于平衡状态。应用广谱抗菌药物后,敏感细菌被抑制而耐药菌株大量繁殖,外来细菌亦可乘虚而入,在机体防御功能低下时,可出现新的感染。婴幼儿、老年、体弱、原有恶性病变、长期应用激素、器官移植、胸腹腔或盆腔手术、合用抗代谢药物者均可损伤患者免疫功能,为细菌入侵、造成继发感染创造条件而更易发生二重感染。其病原菌主要为耐药金黄色葡萄球菌、肠球菌、革兰阴性杆菌(如阴沟杆菌、产气杆菌、变形杆菌、肺炎克雷伯菌、绿脓杆菌等假单胞菌及不动杆菌等)、真菌和厌氧菌等。一般多发生在用药后20d左右,发生率约3%。临床表现常见有消化道感染:念珠菌口腔炎、肠炎及较多发于应用氨苄西林、林可霉素、克林毒素后由艰难梭菌所致的假膜性肠炎,常有大量水泻,重症者可发生电解质紊乱、循环衰竭等,应即停止原用抗菌药物,给予去甲万古霉素或甲硝唑口服。呼吸道感染:在儿童中以葡萄球菌肺炎较为多见;成人患者的主要致病菌为真菌、绿脓杆菌及肺炎杆菌等革兰阴性杆菌。尿路感染的症状常不明显,尿中致病菌常易转变,主要为大肠杆菌或绿脓杆菌等。败血症是较为多见且严重的二重感染,病原菌多为金黄色葡萄球菌或表皮葡萄球菌、真菌及革兰阴性菌。为防止两重感染的发生,在抗菌治疗过程中应经常检查体征,作痰、粪、尿及血培养等,发现致病菌应及早给予相应措施。各类二重感染中,以消化道感染的预后最好,败血症的病死率较高,此外,其预后尚与原发病的性质和治疗是否妥当有关。

(四)细菌的耐药性

抗菌药物广泛应用后,细菌常会对之产生耐药性。耐药性产生原因与染色体内基因突变或染色体外带有耐药质粒有关,耐药质粒通过多种方式在细菌间转移,通过耐药质粒传递的耐药现象最为主要。细菌通过灭活酶或钝化酶的形成,菌壁障碍或胞膜通透性的改变形成抗生素的渗透障碍;抗生素对细菌作用靶位的改变及与青霉素结合蛋白结合量的变化以及细菌改变青霉素结合蛋白的结构、复制或产生新的青霉素结合蛋白等多种方式而产生耐药性,其中细菌产生灭活酶是细菌产生耐药性的最重要机制。有的细菌产生耐药性后较稳定,有的则较不稳定,停止与药物接触后又可恢复敏感性。耐药率的高低与各地用药的普遍程度有关。目前金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌(CNS)的产酶株已分别占临床分离株的95%和83%,两种葡萄球菌中耐甲氧西林菌株(MRSA和MRCNS)约占60%,它们对多数抗菌药物(头孢菌素类、氨基糖苷类等)的耐药率可高达85%～100%,但对去甲万古霉素均极敏感。肠球菌属对去甲万古霉素的耐药率亦仅2%。肠杆菌科细菌对氨苄西林的耐药率为55%～91%,而对氨苄西林—舒巴坦的耐药率则下降为25%～35%。肠杆菌科细菌对庆大

霉素的耐药率为20%～40%,耐药株中的80%菌株仍可对阿米卡星敏感;对第1代头孢菌素的耐药率为32%～36%,个别菌属(肠杆菌属、枸橼酸菌属、沙雷菌属)则为50%～75%。对第2代头孢菌素的耐药率为25%～30%,对后数种菌属的耐药率仍可达40%左右。对第3代头孢菌素的耐药率较低,为10%～20%。在各种抗菌药物中,对革兰阴性杆菌作用较强者依次为亚胺培南、头孢他啶、阿米卡星和环丙沙星,细菌对其耐药率依次为2.9%、12%、18%和29%。细菌对氟喹诺酮类的耐药株近年来已明显增多,如MRSA对环丙沙星的耐药率自23%增至95%,大肠杆菌对诺氟沙星的耐药率亦自3%升至57%。流行期伤寒杆菌对氨苄西林、氯霉素及复方磺胺甲噁唑可呈多重耐药,耐药率可高达80%;非流行期伤寒杆菌一般对氯霉素耐药者为5%～20%。为防止和减少耐药菌的发生和发展,控制耐药菌的播散,在治疗感染性疾病时,选用抗菌药物应严格掌握适应证、剂量及疗程;在医院内严格执行消毒隔离制度,防止耐药菌的交叉感染;根据细菌耐药动态和发展趋势,有计划地将抗菌药物分批、分期地交替使用,可能是一项有效的措施。

(张梅芳)

## 第五节 抗病毒药物

病毒系寄生在细胞内的微生物,依赖宿主细胞的代谢系统进行复制,按病毒基因提供的信息,通过病毒和宿主细胞的酶系统,在细胞内合成核酸和蛋白质,形成颗粒,进行复制并释放。

病毒在宿主细胞内的增殖分以下几个相关连的阶段:①吸附;②借胞饮作用穿入细胞;③脱壳去外膜,释出核酸;④核酸复制、转录、翻译;⑤装配和释放。

因而抗病毒药物应以阻抑或干扰病毒复制的某阶段为目标,并能选择性抑制病毒而对宿主细胞毒性较低。因此近年来开展新的抗病毒药物的研究试图从分子生物学水平寻找病毒与宿主细胞代谢间的差别,作为药物攻击的特殊靶位。

鉴于抗病毒药物大多为抑制剂,因而在控制病毒感染的过程中,宿主良好的防御免疫功能起着关键作用。

由于侵袭全球的HIV引起人类艾滋病,更进一步促进了病毒化疗的发展,已有多种新制剂应用于临床,并采用两种作用于同一环节或不同环节的药物联合应用,可获得协同作用,也可减少耐药株的形成。此外,抗病毒药物与免疫调节剂合用,可能获得较理想的效果。

【各种有效的抗病毒药物】

(一)金刚烷胺

本品为三环癸烷衍生物。抗病毒谱较狭窄,能特异性地抑制甲型流感病毒。其机制为干扰病毒侵入细胞,阻止病毒脱壳及其核酸的释出,其作用无宿主特异性。口服2.5mg/kg后吸收迅速、完全,2～4h内达到高峰,其峰浓度为0.3～0.4mg/L,半减期20h(12～17h)。在体内稳定,药物可浓集于肺组织、鼻部分泌物和唾液,并能通过血脑屏障,脑脊液浓度为血浓度的60%左右。本品在体内不被代谢,约90%以原形从尿中排出。

本品不良反应的发生率为3%～7%,主要以中枢神经系统表现为多见,如思维不集中、头昏、眩晕、抑郁、幻觉、焦虑、失眠、共济失调,并可出现皮疹、纳呆、恶心、便秘等,偶见白细胞和中性粒细胞减少。不良反应多见于用药后的第1周,继续治疗可消失,严重的神经系统

反应可用毒扁豆素逆转。

金刚烷胺主要用于甲型流感的预防和治疗，对乙型流感无效。一旦接触甲型流感患者，应尽早用药，疗程至少10d，尤其是高危儿童和有原发病的成人（如心血管疾病、呼吸系统疾病、代谢病、免疫缺陷者）以及未接受预防注射的老年人。由于金刚烷胺不干扰对甲型流感的免疫应答，故可与疫苗同时应用。其常用剂量为200mg/d，分2次口服。1～9岁者每天4.4～8.8mg/kg，分2～3次，每天剂量不超过150mg；65岁以上老人为100mg/d。在甲型流感流行时服用本品可使70%以上的接触者不发病。

用于治疗甲型流感患者，一般要求在发病48h内服用，否则无效。口服本品后可使发热及其他症状的持续时间缩短1～2d，排毒量减少。治疗剂量同预防剂量，疗程5d左右。

由于本品可在体内积蓄，肾功能不全者半减期可延长1倍，故应慎用或减量；亦不用于孕妇及哺乳期，有癫痫及精神病史者禁用。

（二）金刚乙胺

本品为金刚烷胺的衍生物，作用与金刚烷胺相似，对甲型流感病毒的作用，较之强2～4倍，毒性低，以胃肠道反应为主。半减期较长，为30h（24～36h），一次口服本品后，血峰浓度为金刚烷胺的一半，30%的服药量以原形从尿中排出。常用治疗量200mg/d，分2次口服，疗程5～7d。

临床应用金刚烷胺和金刚乙胺治疗甲型流感，尤其剂量偏大时能迅速诱导病毒产生耐药性。

（三）阿昔洛韦（ACV，无环鸟苷）

为抗疱疹类病毒药物。本品可选择性地为感染细胞所摄取，在细胞内能转变为具有抗病毒活性的三磷酸衍生物，后者可选择性抑制疱疹病毒DNA聚合酶和中止病毒DNA链延伸的作用。对本品敏感的病毒有单纯疱疹病毒1型、单纯疱疹病毒2型，水痘—带状疱疹病毒和EB病毒。高浓度时CMV、HBV也有效，但对牛痘病毒、腺病毒及绝大多数RNA病毒无效。

本品抗疱疹病毒的活性比阿糖腺苷强160倍、较碘苷（IDUR，疱疹净）强10倍。它对病毒DNA聚合酶的抑制作用比宿主细胞的DNA聚合酶的作用强10～30倍，而对宿主细胞的毒性低微，因而阿昔洛韦具有对病毒高效和对机体低毒的特点。

口服本品吸收不完全，仅吸收15%～30%，血峰浓度在服药后1.5～4h到达，静脉滴注后血药浓度明显高于口服者；血药浓度与剂量成正比。本品组织分布广，脑脊液和唾液中的药物浓度分别为同期血浓度的50%和13%。投药后72h内经肾排出给药量的60%～91%，仅15%以下以代谢物形式排出。肾功能正常者的半减期为2.9h（1.5～6.3h），无尿者可长达18h。蛋白结合率为15.4%（9%～22%）。

阿昔洛韦易被血液透析清除，透析6h后血药浓度可下降60%。

本品的不良反应较之其他抗病毒药为少，偶有全身不适、发热、皮疹等，口服可出现恶心、呕吐、腹泻等消化道症状；大剂量静脉给药，多数患者可耐受，少数患者出现静脉炎，偶尔发生肾毒性，尿素氮、肌酐升高，肾小管内出现结晶而致阻塞；极少数患者偶可出现嗜睡、谵妄、精神错乱、抽搐或昏迷等；外用软膏可致局部灼热感或出现过敏现象。一般不良反应可望在停药后恢复。

本品主要适用于各种疱疹病毒感染：治疗单纯疱疹性脑炎系首选药物，成人每次10～

12.5mg/kg，儿童1～12岁每次为6mg/kg，每8h静脉滴注1次，疗程7～10d。据统计在降低病死率，提高痊愈率，减少后遗症等方面均优于阿糖腺苷；皮肤、粘膜的单纯疱疹病毒感染：如生殖道疱疹病毒感染，免疫缺陷者的皮肤、粘膜疱疹病毒感染，可口服本品200～400mg，每天4～5次，严重患者可用6mg/kg或250mg/m²，每8h静脉滴注1次。疗程视病情而定，初次发作者口服用药7～10d，反复发作者须长达6～24个月，严重患者、免疫缺陷者须静脉用药达6周；疱疹性角膜炎可用3%软膏外用，每天5次，其溃疡愈合时间较碘苷（疱疹净）短；其他病毒感染：带状疱疹病毒、水痘病毒、EB病毒感染时亦可应用本品，成人剂量每次5～10mg/kg，每8h静脉滴注1次，但疗效不及单纯疱疹病毒感染。对乙型肝炎的疗效看法不一，有人认为与干扰素联用效果好，也有人认为无效。

应用本品注意：静脉滴注时间须在1h以上，与氨基糖苷类合用可增加肾毒性，亦应避免与环孢菌素等肾毒药物合用，治疗期间注意随访肾功能。动物实验证明阿昔洛韦无致畸、致突变作用，故孕妇可安全使用。

**（四）更昔洛韦（DHPG，丙氧鸟苷）**

为阿昔洛韦的衍生物，其作用机制与阿昔洛韦相似。本品对疱疹病毒有活性，对CMV具有强烈的抑制作用，于1990年正式被批准为抗CMV药物。由于毒性大，故仅用于艾滋病患者的严重CMV感染。

本品口服后仅吸收投药量的5%以下，生物利用度低，故须静脉用药。组织分布广，脑脊液、脑、肝、肺组织的药物浓度可达血浓度的24%～92%。24h内由肾排出90%的给药量，半减期为3～4h，肾功能减退时可延长为9h，蛋白结合率<1%，血液透析可清除50%，故在血液透析后应补充剂量。

更昔洛韦不良反应的发生率为32%左右，常见为血液系统反应：中性粒细胞减少（25%～50%）、血小板减少（10%）、贫血及骨髓抑制等，尚可有发热，皮疹，肝、肾功能损害，精子形成抑制。动物试验有致畸、致癌和致突变作用。

本品主要用于艾滋病患者及其他免疫缺陷者合并CMV所致视网膜炎。推荐剂量为每天10mg/kg，分2次静脉滴注，疗程2～3周。因复发率高，常需以每天2.5～5mg/kg，每周静脉应用3～5d，维持数月，甚至终身。并可辅以2mg/ml的更昔洛韦0.1ml作玻璃体腔内注射，疗效较好。

**（五）齐多夫定（AZT，叠氮胸苷）**

本品为核苷类似物，在感染细胞的酶的作用下磷酸化成三磷酸盐，能抑制逆转录酶和病毒核心蛋白的合成，终止病毒DNA链的延长，能有效地抑制HIV的复制。体外试验发现，齐多夫定的浓度在≤0.13mg/L时，90%的HIV复制受阻，是美国FDA批准的治疗艾滋病的药物。

口服吸收好，生物利用度为52%～75%，达峰时间为0.5～1.5h。组织分布好，脑脊液中浓度可为血浓度的60%，精液中亦达高浓度，并能通过胎盘。在体内迅速代谢，74%以代谢物形式自尿中排出，15%～20%以原形排出。口服或静脉注射后半减期为1h左右（前者为0.78～1.93h，后者为0.48～2.86h）。

本品不良反应较多，主要为骨髓抑制：粒细胞减少（47%）、贫血（45%）。大剂量应用偶见抽搐、焦虑、肌肉疼痛、肝功能损害等。

齐多夫定主要用于艾滋病伴发卡氏肺孢子虫肺炎的患者，无症状而CD4细胞<0.2×

$10^9$/L者，成人每 4h 200mg，昼夜服药，疗程 17 周，治疗后病死率下降，症状好转，CD4 细胞计数增高，生活质量有改善，但长期用药可产生耐药性。

用药期间定期检查血象，并注意不与肾毒或细胞毒药物合用，与干扰素合用可加重粒细胞降低及肝毒性。

（六）阿糖腺苷(ara-A)

本品具有广谱抗病毒作用，对单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒和水痘病毒有较强抑制作用，但对 CMV、生殖器疱疹病毒等无效。作用机制与阿昔洛韦等相似，抑制病毒的 DNA 合成。

静脉滴注阿糖腺苷后，在体内迅速脱氨生成阿糖次黄嘌呤核苷(ara-Hx)，其抗病毒活性较弱，仅为原药的 1/30～1/50，对宿主细胞毒性也低。以 10mg/kg 阿糖腺苷缓慢静脉输注后 0.5h，阿糖腺苷与 ara-Hx 的血浓度分别为 0.2～0.4mg/L、3～6mg/L。停止滴注后，血浓度迅速下降。半减期前者为 0.17h，后者为 4h。由于阿糖腺苷迅速进入细胞，故单从其血浓度很难估计疗效。本品在肝、脾和肾组织中浓度较高，并能通透血脑屏障。主要由肾脏排出，24h 内以 ara-Hx 形式排出给药量的 40%～53%，原形为 1%～3%，蛋白结合率 20%～30%。

常见的不良反应为胃肠系统功能障碍，偶见中枢神经系统反应，表现为眩晕、震颤、共济失调、癫痫等，其他可偶见肌痛、发热、皮疹等。局部用药(如滴眼)可致结膜炎或过敏反应，动物实验有致畸、致突变作用。

本品仅适用于对阿昔洛韦耐药或治疗后复发的单纯疱疹脑炎、新生儿、免疫缺陷者的带状疱疹或水痘病毒感染及单纯疱疹性角膜炎。剂量为每天 15mg/kg，静脉滴注时间应持续 12h 以上，疗程 5～10d，局部外用为 3%眼膏。

由于阿糖腺苷溶解度低，静脉应用注意补液过量；别嘌呤醇可增加本品对神经系统及肾脏的毒性，应避免同用；孕妇和婴儿禁用。

（七）碘苷(IDUR，疱疹净)

本品可同时作用于病毒和宿主细胞的 DNA，通过竞争性抑制 DNA 及 DNA 合成酶，从而抑制病毒的复制，对单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒有效，对 CMV 及痘病毒亦有一定作用。碘苷对宿主细胞有高度毒性，全身应用有骨髓抑制，故主要供局部应用治疗疱疹性结膜炎、角膜炎。用 0.1%眼药水或 0.5%眼膏，局部可有刺痛、发痒、水肿等刺激症状。以碘苷配成 5%二甲亚砜溶液可局部涂布于单纯疱疹或带状疱疹皮损处。

（八）利巴韦林(病毒唑、三氮唑核苷)

为广谱抗病毒药，对呼吸道合胞病毒、疱疹病毒、流感病毒、麻疹病毒、HAV、HBV、流行性出血热病毒等有抑制作用。其作用机制为通过抑制肌苷酸-5 磷酸脱氢酶，阻断肌苷酸转变为鸟苷酸，从而抑制病毒核酸的合成。

本品可静脉、口服给药或气溶吸入，生物利用度决定于给药方式。口服容易吸收，血浆半减期为 2h。3%的药物浓集在红细胞中，主要通过肾脏排出。气溶吸入者，呼吸道分泌物的药液浓度大大高于血药浓度。

长期大剂量使用本品，可发生贫血及免疫抑制；动物实验有致畸、致突变作用，忌用于孕妇。

利巴韦林主要以气雾方式治疗儿童呼吸道合胞病毒性支气管炎，肺炎，甲、乙型流感病

毒等感染，剂量为每天 1.1g 或每小时 0.8mg/kg，放入氧气帐内或呼吸器内，每天治疗 12h，持续 3～7d。口服或静脉应用治疗出血热，对乙型肝炎、带状疱疹等病的治疗尚待进一步评价。局部可用于治疗单纯疱疹性角膜炎。

（九）膦甲酸盐(PFA)

本品为广谱抗病毒药，可竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶，并阻抑逆转录酶活性。由于作用点不同，病毒对阿昔洛韦与本品间无交叉耐药性。

膦甲酸盐口服吸收差，须静脉给药，血浆半减期为 3～6h，体内分布广，能进入脑脊液、眼、骨、肾、肺和心肌，体内不被代谢，主要由肾排出。

不良反应有贫血、肾功能损害、血栓性静脉炎、癫痫及其他中枢神经障碍等。

本品主要用于治疗艾滋病患者和肾、骨髓移植患者合并 CMV 肺炎、视网膜炎，或伴发带状疱疹、单纯疱疹或生殖器疱疹者。也有报道成功地治疗暴发型乙型肝炎患者。治疗 CMV 视网膜炎剂量为每天 60mg/kg，分 3 次，每次持续 2h，疗程 2～3 周，继则以每周 5d 维持用药，疗程 2～16 周。尚可制成油膏外用于皮肤疱疹。

用药期间注意勿与肾毒药物合用；与阿昔洛韦同用有协同作用。长期应用本品可产生耐药病毒株。

（十）双去氧胞嘧啶核苷(DDC)

为核苷类衍生物，在体内经宿主细胞激酶作用磷酸化后成为有活性的三磷酸盐，抑制 HIV 复制周期中的逆转录酶而阻抑病毒生长，是核苷类衍生物中对 HIV 作用最强者。口服吸收好，生物利用度为 87%～100%，主要以原形经肾排出。不良反应主要是引起外周感觉神经病变，肢端灼痛、刺痛，停药后可缓解。

本品主要用于治疗艾滋病及艾滋相关综合征(ARC)，文献报道本品与齐多夫定联用对抗 HIV 有协同或相加作用，减少不良反应及延缓耐药株的产生。目前本品在临床应用，尚未作出最后评价。

（十一）双去氧肌苷(DDI)

其作用机制同双去氧胞嘧啶核苷，与之有交叉耐药性。本品口服，但对酸不稳定，须与抗酸剂同服。生物利用度为 35%，进食服用至少减少吸收 50%，40%的服药量经肾排出。不良反应与双去氧胞嘧啶核苷相仿，约 1/3 患者发生周围神经病变，部分患者发生胰腺炎。本品与齐多夫定合用或单用于治疗成人或儿童对齐多夫定耐药的 HIV 感染或严重的 ARC。

（十二）干扰素

干扰素是一类具有多种生物活性的糖蛋白，可分为 α、β、γ3 种，α-干扰素由人白细胞产生；β-干扰素由成纤维细胞产生；γ-干扰素为淋巴细胞所产生。现临床应用的干扰素亦有通过大肠杆菌等基因工程而获得。干扰素并不直接进入宿主细胞，而是与特异细胞表面的受体结合，触发一系列细胞内反应，从而抑制病毒的转录、翻译、装配及释放等环节而阻止其复制；另一方面干扰素使前杀伤细胞迅速转化为具有抗病毒活力的成熟的杀伤细胞，并增强 T 细胞活力。

干扰素具有广谱非特异性抗病毒作用，阻止肿瘤细胞生长的抗癌作用，并具有免疫调节功能。口服无效，α-干扰素须皮下注射、肌内注射或静脉注射，肌内注射后 5h、皮下注射后 8h 可达血峰浓度，β-干扰素常用静脉给药。

不良反应发生率高达 60%～90%，主要为发热、血白细胞数下降、血小板减少及 ALT

增高，停药后可恢复。其他尚可有肌痛、关节痛等血清病样反应，应定期检查血常规及肝功能。

本品主要用于多种病毒性疾病：慢性活动性乙型肝炎、免疫缺陷患者合并的带状疱疹、单纯疱疹、CMV 感染等。治疗乙型肝炎可每日或隔日肌内注射 $3\times10^6$u，3～6 个月。呼吸道感染、角膜炎可用滴鼻剂、气雾剂、滴眼剂、软膏剂等。

（张梅芳）

## 第六节　肾上腺皮质激素在感染性疾病中的应用

肾上腺皮质激素已广泛用于传染病的治疗。对一些严重感染病例，及时应用皮质激素治疗有时会成为防止病情恶化和抢救成功与否的关键，但应用不当也能造成严重不良后果。所以应用皮质激素，必须了解和掌握其药理作用、适应证、禁忌证及不良反应的预防与处理。

【肾上腺糖皮质激素的药理作用】

肾上腺皮质分泌三大类激素：糖皮质激素、盐皮质激素和性激素，其中糖皮质激素占三大类激素的 80%，由肾上腺皮质束状带分泌。正常成人 24h 分泌约 20mg，主要为氢化可的松。在感染和各种毒素的刺激下，人体产生应激反应，由大脑皮质经网状结构主要作用于下丘脑，使分泌促皮质激素释放因子，后者促使垂体前叶嗜碱细胞和嫌色细胞释放促皮质激素，使肾上腺束状带分泌皮质激素量增加，以增强人体抗毒、抗炎和抗过敏等作用。临床上使用的皮质激素主要是糖皮质激素，其制剂绝大部分为人工合成，其化学结构经某些改变，如泼尼松（强的松）和泼尼松龙（强的松龙）在糖皮质激素 $C_1$ 和 $C_2$ 位上去氢成为双链、地塞米松在 $C_{16}$位上加甲基等，从而提高了其抗炎、抗过敏等作用，并减轻水、钠潴留等不良副作用。现将其药理作用简述如下：

（一）抗炎作用

为非特异性抗炎作用。糖皮质激素可降低血管紧张性和毛细血管通透性，使局部充血减轻，并减少细胞和体液的外渗；可抑制中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞的趋化作用及其吞噬功能，从而使炎症缓解。此外，还可干扰补体的激活、减少血管活性物质如激肽等的释放，并抑制其他可溶性炎症介质如前列腺素、组胺等的合成或释放。糖皮质激素尚能抑制毛细血管和成纤维细胞的增生，减少胶原的沉积，抑制肉芽肿形成，从而减轻炎性粘连和瘢痕组织形成。

但糖皮质激素对病原体并无抑制和杀灭作用，且直接影响人体的细胞免疫和体液免疫功能，有利于病原体的繁殖和扩散，故糖皮质激素用于细菌感染时须与有效而足量的抗菌药物合用。

（二）抗毒作用

糖皮质激素可对抗部分革兰阴性菌的内毒素，并对细胞膜和溶酶体膜具有直接的稳定和保护作用，从而减少内毒素所致的组织细胞损伤。同时，糖皮质激素能抑制内源性致热原的释放，还可直接抑制下丘脑体温调节中枢，使机体对多种内毒素的反应性降低及对毒血症的耐受性提高，缓解了因感染所致的高热等毒血症状。

（三）抗休克作用

能增加心搏，降低外周血管阻力，扩张微血管，改善微循环；能降低毛细血管通透性，抑

制炎性渗出;具有抗毒作用,能稳定和保护细胞膜、溶酶体膜,稳定补体系统和保护内皮细胞,从而具有抗休克作用。但其临床应用仍有分歧,目前多数主张在感染性休克早期短程冲击治疗。

(四)对机体免疫功能的影响

1. 皮质激素减少时(如阿狄森病或席汉综合征),机体免疫功能下降,给予适量补充至生理需要水平,则免疫功能恢复。如给人体过量糖皮质激素,因可使蛋白分解过多,抑制成纤维细胞与肉芽组织的形成,致使原有结核病灶不易纤维化,甚至扩散,创口亦不易愈合,局部感染也有扩散的机会。

2. 皮质激素对体液及细胞免疫功能均有抑制作用,可使单核—巨噬细胞对抗原的吞噬和加工处理功能受到抑制,并能抑制抗体形成,从而阻断免疫过程的发生。还可抑制淋巴母细胞 DNA 和新生蛋白质的合成,干扰淋巴组织在抗原作用下分裂和增殖,阻断 T 细胞诱发的对单核—巨噬细胞的趋化作用,抑制补体激活,达到减轻免疫反应作用。

3. 对 6 种变态反应的作用:①速发型:可抑制抗原抗体反应引起肥大细胞脱颗粒而释放组胺、缓激肽等介质的产生,从而减轻症状。此外,可兴奋细胞的腺苷环化酶的活力,促进 cAMP产生,而后者能使细胞耐受组胺,因而减轻过敏反应。②细胞毒性型:皮质激素可抑制抗体形成,抑制网状内皮系统的功能及抗原、抗体的结合。③抗原—抗体复合物型:糖皮质激素可抑制抗体形成、抗炎和破坏淋巴细胞,可使免疫复合物性疾病病情缓解。④迟发型:糖皮质激素具有抗炎、抑制肉芽肿形成及抗淋巴细胞等作用,对本型有一定疗效。⑤刺激型:糖皮质激素对此型疗效差。⑥抗体依赖的细胞介导细胞毒型:糖皮质激素对本型疗效较好。

(五)补充肾上腺皮质分泌的不足

严重的感染性疾患可发生不同程度的肾上腺皮质功能不全,有时肾上腺皮质功能虽正常,但分泌量不能满足严重感染的应激需要,为促进人体抗感染与毒血症,有必要适量补充外源性皮质激素。

(六)利胆退黄作用

能促进毛细胆管排泄胆汁,并能非特异地减轻肝细胞和毛细胆管的炎症和水肿,有利于肝内淤胆的消退。

(七)抗脑水肿作用

能减低毛细血管的通透性,维持血脑屏障的完整性和减轻神经胶质的肿胀,因而具有减轻脑水肿的作用。同时尚能抑制成纤维细胞,减少胶原纤维形成,故可用于中枢神经系统感染,以减轻脑水肿和颅内粘连。

【糖皮质激素在感染性疾病中的应用】

在感染性疾病的治疗中,糖皮质激素并不起根治病因作用,而起调整病理生理作用。应用糖皮质激素时必须审慎,权衡利弊得失方可获得最佳疗效并避免不良后果。

(一)细菌性感染

1. 各种细菌性脑膜炎

(1)流行性脑脊髓膜炎:暴发型败血症一般多在早期应用肝素和糖皮质激素。氢化可的松 500～800mg/d 或地塞米松 20～40mg/d,疗程 1～3d。脑膜脑炎型:本品可与脱水剂同用。

(2)其他化脓性脑膜炎:金黄色葡萄球菌和肺炎球菌所致者病变进展迅猛,有过高热、昏迷、抽搐、脑脊液蛋白含量甚高者,应早期给予有效的抗生素和激素治疗。

(3)结核性脑膜炎:糖皮质激素可减少脑膜炎症所致的脑血管通透性增加,血浆外渗和脑水肿,减少粘连和瘢痕形成。与抗结核药物合用,可减少动脉内膜炎、脑软化、神经根炎等并发症的发生,应及早使用。成人氢化可的松剂量150~200mg/d,病情好转减量至停药。鞘内注射仅用于:①重症患者;②经常规治疗不见好转及脑脊液复查发现继续恶化者;③某些复发或疑有耐药可能者;④脑脊液中蛋白定量>3.0g/L,有椎管阻塞或阻塞趋势者;⑤脊髓型结核性脑膜炎。使用时每次给地塞米松2mg,需同时加异烟肼50mg稀释后鞘内缓慢注射,每周2~3次。

2.肠道感染

(1)伤寒和副伤寒:伤寒伴过高热,单独病原治疗,体温不易迅速控制者;伤寒并发血红蛋白尿、心肌炎或伴发血吸虫病,剂量不宜过大,疗程不宜过长,以免增加肠出血或肠穿孔等合并症的可能。氢化可的松50~100mg/d或泼尼松(强的松)15~20mg/d,疗程3~5d。

(2)细菌性痢疾:适用于中毒型细菌性痢疾,氢化可的松200~500mg/d或地塞米松10~20mg/d静脉滴注。迁延型或慢性型可考虑小剂量糖皮质激素加抗生素作保留灌肠。

(3)细菌性食物中毒:伴有严重周围循环衰竭(中毒性休克)者可予采用。

3.败血症　败血症或脓毒血症伴有休克时,或并发中毒性脑病、中毒性心肌炎、中毒性肝炎时,可与抗生素合并应用,一般主张氢化可的松300~500mg/d或甲基泼尼松龙50~100mg/d静脉滴注,疗程3~5d。

4.布鲁菌病　高热、明显关节疼痛和头痛等严重毒血症者,常用氢化可的松100~200mg/d,静脉滴注,一般用药5~7d,疗程不宜过长,以防抑制抗体产生而致复发。

5.百日咳　糖皮质激素可减轻阵发性痉挛性咳嗽,尤适用于百日咳并发中毒性脑病患者。在抗菌治疗同时口服泼尼松(强的松)每天1~2mg/kg。脑病患者也可用氢化可的松每天4~8mg/kg静脉滴注,症状好转后停药。

6.猩红热　中毒症状严重者,可在青霉素治疗基础上使用短程糖皮质激素治疗。

7.白喉　糖皮质激素对白喉杆菌所产生的外毒素并无作用,但具非特异性减轻充血、水肿和抑制纤维蛋白形成的功效,可降低喉梗阻的发生率。此外,对白喉外毒素所致的心肌炎早期应用有一定疗效。常用氢化可的松每天4~8mg/kg或泼尼松(强的松)每天1~2mg/kg,疗程3~5d。

8.其他　休克型肺炎、化脓性胆管炎或严重的化脓性腹腔感染或盆腔感染伴中毒性休克时,可按败血症并发休克处理方法治疗,同时根据病情给予积极的抗菌治疗和相应的外科手术措施。

(二)病毒性感染

糖皮质激素在病毒感染中主要有减轻中毒症状和非特异性抗炎作用,但又能促使病毒扩散和诱致继发性细菌感染或真菌感染,故对一般病毒性感染原则上不用。对某些病毒性疾患应用糖皮质激素是不妥当的,甚至是禁忌的。有较明确指征者为:

1.传染性单核细胞增多症　有下列情况者可考虑应用:①高热超过2周伴有明显中毒症状者;②轻度黄疸伴显著肝炎表现者;③有中枢神经系统并发症,如脑炎、多发性神经根炎、脊髓炎等患者;④严重溶血性贫血;⑤心肌炎、心包炎;⑥血小板减少性紫癜;⑦喉头水肿

等。一般用泼尼松(强的松)30～60mg/d 口服或氢化可的松 100～300mg/d 静脉注射,疗程约 1 周。

2. 流行性乙型脑炎、森林脑炎及其他病毒性脑炎　对于重型或极重型早期应用糖皮质激素能缩短热程、减轻炎症,改善脑水肿,减少后遗症。一般应用氢化可的松 100～200 mg/d(小儿每天 5～10mg/kg)静脉滴注,连用 3～5d。病情危重者可适当延长。

3. 流行性腮腺炎　中毒症状严重或合并脑膜脑炎、睾丸炎、心肌炎者可应用氢化可的松静脉滴注,剂量为 100～200mg/d(小儿每天 5～10mg/kg),疗程 3～5d。

4. 麻疹　仅用于麻疹合并脑炎、重症喉炎、肺炎及继发性血小板减少性紫癜时,剂量、疗程同上。

5. 脊髓灰质炎　仅用于脑干型或重症进展期,剂量、疗程同上。

6. 病毒性心肌炎　尤其有Ⅲ度房室传导阻滞伴阿斯综合征、心力衰竭或其他心律失常者。此外,因其抗炎、减少炎性渗出作用,用于心包炎可防止心脏压塞症候群的发生。

7. 病毒性肝炎　糖皮质激素有非特异性抑制炎症和变态反应的作用,并能促进毛细胆管排泄胆汁。根据临床实践经验,对部分郁胆型肝炎有效,常开始用泼尼松(强的松)30～40mg/d 口服,或琥珀酸钠氢化可的松、地塞米松静脉滴注,黄疸明显消退后逐渐减量至停药,疗程 3～4 周或稍长。如治疗 1 周后血清胆红素不降低,一般可视为无效。

8. 婴儿急性细支气管炎(常由病毒或细菌引起)　因婴幼儿细支气管管腔细小,炎症时局部充血、水肿,可完全堵塞气道,造成致命性缺氧和呼吸困难,对患儿采用激素治疗常获显著效果。

9. 病毒感染后脑炎　对于麻疹、水痘、风疹等传染病恢复后所出现的脑炎或种牛痘后脑膜脑炎,因无特效药物可试用糖皮质激素。

10. 流行性出血热　糖皮质激素能降低毛细血管通透性,减少血浆外渗,并有抗毒和抗休克等作用,故适用于出血热的发热期和低血压期,但出现 DIC 时应慎用。常用氢化可的松 100～300mg/d 静脉滴注,疗程 3～5d。

11. 亚急性甲状腺炎　一般认为与病毒感染相关,糖皮质激素治疗后发热、甲状腺疼痛可迅速缓解,甲状腺缩小亦较显著。一般泼尼松(强的松)从 30～40mg/d 开始,以后渐减量至停药,疗程 1～2 个月。

(三) 立克次体病

重症斑疹伤寒和恙虫病,有明显毒血症或合并心肌炎者,可应用氢化可的松 100～300mg/d,静脉滴注,疗程 3～5d。

(四) 螺旋体病

1. 钩端螺旋体病　伴有以下情况者可考虑应用:①严重毒血症如高热、中毒性休克;②肾上腺皮质功能不全综合征者;③肺出血型在大出血早期;④重度黄疸或肝功能衰竭者;⑤并发脑膜脑炎者。青霉素治疗同时加用氢化可的松 100～300mg/d 静脉滴注,或泼尼松(强的松)30～40mg/d 口服,疗程 3～7d。肺大出血型患者可用氢化可的松 200mg 加入 50%葡萄糖 40ml 缓慢推注,以后再改为氢化可的松静脉滴注。

2. 回归热　重症患者、中毒症状显著者在青霉素治疗同时,加用糖皮质激素有助于减轻症状和防止病原治疗后的赫氏反应,剂量同上。

(五) 寄生虫病

糖皮质激素对寄生虫病的异性蛋白过敏反应有显著疗效。

1.急性血吸虫病　对急性脑型血吸虫病伴意识障碍的患者，糖皮质激素能减轻炎性反应而缓解症状可加采用。常用泼尼松(强的松)20～40mg 口服。病重者应用氢化可的松 200～300mg/d 静脉滴注，病情好转后改用泼尼松(强的松)口服，一般用药 1～2 周。

2.疟疾　糖皮质激素具有退热、减轻脑水肿与抑制变态反应性溶血等作用，故可用于脑型疟疾和并发黑尿热或肝炎患者。常用地塞米松 20mg 静脉注射，或氢化可的松 200～300mg/d 静脉滴注，亦可用泼尼松龙(强的松龙)，疗程 5～7d。

3.丝虫病　糖皮质激素主要用于丝虫病所致的急性淋巴管炎、淋巴结炎以及应用乙胺嗪(海群生)治疗后所发生的皮疹、发热、血管神经性水肿、嗜酸性粒细胞增多等异性蛋白过敏反应。

4.蠕虫幼虫移行症　常用者为嗜酸性粒细胞增多性哮喘症。糖皮质激素可使哮喘缓解、嗜酸性粒细胞减少。泼尼松(强的松)用量为 20～30mg/d，疗程 5～7d。

5.脑囊虫病　脑囊虫病治疗过程中，因虫体死亡释放异体蛋白，引起脑组织炎性反应，反应严重者可将地塞米松与脱水剂一起应用。

6.肺吸虫病　肺炎型、肝炎型或脑炎型等在使用吡喹酮、硫双二氯酚等治疗时，可酌情加用少量激素。

7.包虫病　肝包虫虫囊因外伤或手术使囊液外溢至腹腔，发生过敏性休克者可采用氢化可的松静脉滴注治疗。

8.慢性阿米巴痢疾　可试用小剂量糖皮质激素加抗阿米巴药物作保留灌肠。

9.旋毛虫病　因有虫体毒素和异性蛋白反应，呈现严重肌病、心肌炎、毒血症时，糖皮质激素有较肯定疗效。

(六)真菌性感染

深部真菌病患者(脑膜炎、肺炎或败血症)，以两性霉素 B 静脉滴注或鞘内给药时。为减轻静脉滴注时发生的即刻反应及静脉炎等，可适量采用地塞米松与两性霉素 B 联合静脉滴注或鞘内注入。由曲菌引致肺部过敏炎症(过敏型肺泡炎)常呈哮喘样发作，糖皮质激素治疗亦有效。

【皮质激素在感染性疾病治疗中的禁忌证】

(一)绝对禁忌证

于下述疾病中糖皮质激素的应用将使感染播散、病情恶化：①水痘；②牛痘疹；③单纯疱疹及疱疹性角膜炎；④真菌感染。

对不明病因或不明诊断的感染或无有效抗生素控制的重症细菌性感染以及一般性传染病等亦属禁忌。

(二)相对禁忌证

在感染性患者有以下夹杂症或原发病者，以不用糖皮质激素为宜：①活动性胃、十二指肠溃疡；②中度以上糖尿病；③重症高血压病；④柯兴综合征；⑤严重精神病及有癫痫病史者；⑥早期妊娠；⑦活动性结核病；⑧大手术或骨折后；⑨耐药性细菌或耐药性真菌所致的顽固重症感染，积极抗菌治疗仍难以控制者。

若病情危重非用糖皮质激素不可，则应在激素治疗同时，对以上病症进行积极有效的治疗，疗程宜短，病情好转后立即停药。

【糖皮质激素制剂的选择和常用疗法】

（一）糖皮质激素制剂的选择

常用的有口服片剂如泼尼松（强的松）、泼尼松龙（强的松龙）、地塞米松等，以及供肌肉或静脉注射的针剂如氢化可的松、琥珀酸钠泼尼松龙、地塞米松等。无论口服或注射均易吸收，因口服方便，故应以口服为主，在患者病情危重时，则宜静脉注射或静脉滴注。

作用强度相同的不同制剂，其抗炎、抗过敏、抗毒等作用效能基本相同。一般氢化可的松20mg与泼尼松（强的松）5mg、泼尼松龙（强的松龙）5mg、甲基泼尼松龙4mg、地塞米松0.75mg药效相当。但是氢化可的松有相对较强的滞钠作用，而泼尼松（强的松）滞钠作用则较小，地塞米松无滞钠作用，却较其他制剂更易引起精神症状，并对下丘脑—垂体—肾上腺轴抑制时间最长，可达72h，长期应用易引起肾上腺皮质功能不全。氢化可的松因含有乙醇，不宜用于肝病患者。

此外，某些因素可影响糖皮质激素的作用，血浆蛋白浓度影响糖皮质激素生物利用度，当低蛋白血症时，其副作用发生率亦增加。可的松和泼尼松（强的松）口服后必须经肝脏转化为氢化可的松及泼尼松龙（强的松龙），才具有药理作用。在严重肝病时，其功效降低；而当同时服用苯巴比妥或苯妥英钠时，因其有增加肝脏微粒体酶活性，促使肝脏对糖皮质激素的清除率增加。

某些制剂中赋形药部分含量相当大，不可能毫无作用。例如琥珀酸钠甲基泼尼松龙中的琥珀酸钠具有利尿作用，琥珀酸钠盐离子具有使细胞在细胞膜的水平上保持双向通透性作用，即一方面减少从细胞内部丢失钠和钾，另一方面允许细胞内的代谢产物释出。此外，琥珀酸盐还可作为无氧糖原分解时酶的作用物，以保持细胞功能，其中一部分作用对治疗休克可能是有利的。本品常用于大剂量冲击疗法（30mg/kg，溶于100ml生理盐水，经15～20min静脉缓注）。

（二）糖皮质激素的使用方法

1.冲击疗法　在严重感染、中毒性休克等患者的抢救时使用，氢化可的松每天量为300～1 000mg，疗程3～5d，多用静脉注射或静脉滴注。一旦病情转危为安，就可停用或迅速减量。

2.短程疗法　用于各种化脓性脑膜炎、重症伤寒、中毒性心肌炎、脑水肿和某些病毒性感染，如传染性单核细胞增多症、病毒性脑炎以及急性血吸虫病等。开始时泼尼松（强的松）剂量为每天20～60mg，分次口服，或氢化可的松每天200～300mg静脉滴注，病情好转后即可逐渐减量，一般疗程为1～3周。

3.中程疗法　疗程在6个月以内，每天剂量为泼尼松（强的松）30～40mg，一次或分次口服，见效后逐渐减量至停药。亦有采用氢化可的松或地塞米松静脉滴注者。结核性脑膜炎大多用中程疗法，糖皮质激素一般疗程不超过3个月。隐球菌脑膜炎应用两性霉素B的疗程需3个月以上，一般同时应用糖皮质激素以防止两性霉素B的不良反应。

4.长程疗法　1年或1年以上，大多用于病情顽固、病程长的自身免疫性或免疫复合物性疾病，如慢性活动性肝炎，但其疗效有争议。

应用长程疗法时为避免不良反应，常采用间日或间歇给药。

(1)间日给药：每隔日上午8时服一次，剂量视需要而定。

(2)间歇给药：每周用药3～4d，停药3～4d，用药期间将每天的剂量于清晨一次服完。

【糖皮质激素常见的不良反应、并发症及其处理】

（一）医源性（药源性）皮质功能亢进症

长期使用糖皮质激素者多见，主要表现为向心性肥胖、满月脸、多毛、痤疮、精神兴奋等，停药后症状和体征逐渐消失。

（二）停药综合征与反跳现象

1. 停药综合征　主要表现为全身无力，表情淡漠，恶心，呕吐，肌肉、关节痛等，一般数日内可自行消失。

2. 反跳现象　病情尚未稳定，突然停用或减量过快可使原发病复发或加重，需再予以糖皮质激素治疗。

（三）继发性肾上腺皮质功能不全

长期大量糖皮质激素治疗，可抑制下丘脑—垂体—肾上腺轴（HPA 轴）的功能，如遇突然停药或感染、手术等应激情况时，即可发生肾上腺皮质功能不全，重者称为"肾上腺皮质危象"，应迅速静脉滴注氢化可的松治疗。

（四）代谢失调

1. 水、电解质代谢失调　长期应用后可出现高血钠、低血钾、水肿等不良反应，长期应用应限钠、补钾。

2. 糖代谢失调　长期用药可出现"激素性糖尿病"。若出现糖尿时，应控制饮食，必要时给予胰岛素治疗。

3. 脂肪代谢　长期用药后可使体内脂肪重新分布，形成"满月脸"、"水牛背"。

4. 蛋白质代谢失调　长期用药应给予高蛋白质饮食。

（五）各系统并发症

1. 内分泌系统　医源性肾上腺皮质功能不全、月经失调。

2. 消化系统　消化性胃溃疡、脂肪肝。

3. 心血管系统　高血压。

4. 中枢神经系统　主要表现为欣快感，可诱发原有精神病及癫痫发作，一般停用激素并应用镇静药后可好转。

（六）诱致感染（包括两重感染）

或使感染扩散蔓延，亦可掩盖感染。常见者是使结核病灶活动或引起血行播散，继发其他细菌感染，并发真菌感染和病毒感染等。

【皮质激素临床应用中的评价问题】

1. 由于患者病情常较复杂（原发病夹杂症）危重且常综合应用多种药物，因此难以客观地评价。

2. 在临床使用过程中，往往缺少对照组或使用例数过少，不易作出科学的评价，常常会发生说服力不强、重复性差等弊端。

3. 不能简单地把动物实验结果用于临床，把动物体内实验结果直接应用于人体或用以说明临床现象，特别是涉及免疫机制的问题。

4. 鉴于目前糖皮质激素的生理、药理等作用机制尚未完全阐明，因此临床应用中，各家意见仍有不少分歧，有待进一步探索和阐明。

（朱利平　郑德联）

## 第七节　临床微生物学

【细菌的分类】

目前在细菌分类中主要采用两大类方法，一类是表型分类法，另一类是采用细菌核酸的研究进行分析。

(一) 表型分类法

根据细菌的形态和生化反应总的类型，而不仅仅某一二种重要特征分类。此法缺点是把细菌的每一种生化反应看成是固定不变的，例如遇乳糖突变阴性的大肠杆菌不可能再是大肠杆菌。60年代后，根据大量的特性，包括形态、生理和生化指标，用计算机计算菌株间相似度，将完全相似者归在一群，称为数值分类法。本法为第1个客观的分类方法，缺点是无客观指标说明表型体符合一个菌种或一个属。

(二) 用核酸研究进行分析

根据细菌DNA的相关程度确定细菌的种，通常采用下列5项指标：①最适温度时同源；②限制温度时同源；③杂交物对于温度的稳定性；④基因组的大小；⑤DNA中鸟嘌呤+胞嘧啶(G+C)%含量。以肠杆菌科为例，大肠杆菌是一群菌株，其G+C%为49%～52%，基因组为(2.3～3)×$10^9$，最适温度时至少70%同源，限制温度时至少60%同源，本方法不受表型变异、突变或质粒的影响。

如细菌的种具有共同表型性质，30%～65%同源，这些菌种属于同一个属；如仅少量共同性质，同源百分率亦低，则这些菌种归于不同的属。

近年来几种新技术已逐渐用于致病菌的检测，如特异性基因探针、质粒类型分析、菌落DNA杂交等，可以对细菌进行种以下水平的鉴定和分类。

【人类的固有微生物和致病微生物】

很久以前，传统的观念认为尽管自然界到处存在病原微生物，但只有少数是引起感染性疾病的病原，被称为致病微生物。这种概念把感染性疾病的临床表现完全归因于微生物的作用，否定了宿主及其环境因素在发病中的作用，也忽视了病原微生物的数量、入侵途径或其他同时存在的微生物等在发病中所起的作用。近年的研究表明，宿主的健康状态、过去的病史、中毒、外伤或各种医源性损伤等对于感染性疾病的发病均有重要影响，尤其重要的是通过大量研究和观察，临床上已认识到在各种因素引起宿主抵抗力下降的情况下，人体固有微生物也可引起感染。

由于每一感染性疾病均有其特异病原微生物，因此病原的检出是确诊感染性疾病的主要依据，这对细菌性感染尤为重要。应尽一切努力分离出病原微生物作为治疗的依据。众所周知，人体各部位存在大量微生物，包括细菌、真菌、原虫、病毒等。这些微生物的种类和数量在不断变化之中。同时，在人体的不同部位有的经常带有大量微生物(如皮肤、口、咽部和结肠)，有的部位可以在某些时候暂时存在少量微生物(如鼻旁窦、喉、气管、支气管、食管、胃、小肠上部、上尿路系统和男、女生殖器官远端部位等)，有的部位则是无菌的。因此要确定某一微生物为非致病性、共生菌或致病的往往十分困难。首要的条件是：①采集标本前局部应做好准备工作，标本必须直接采自病变部位；②标本必须迅速及时地送到检验部门，或经适当处理和运送；③采用改良或选择性培养基或特殊培养基，在接种培养前切莫忘记先作涂片

和革兰染色检查;④分离和鉴定病原菌后必须作细菌敏感度(药敏)测定,需要时宜同时测定联合药敏,供临床选用药物的参考。鉴于细菌培养阳性率可受许多因素的影响,例如标本的质量、病原微生物的培养特点、培养条件、已用药物治疗等,尚有不少致病菌不易培养生长。近年来一些新技术的应用,如分子生物学技术(单克隆抗体、核酸探针等)、免疫化学方法(荧光免疫法、ELISA 等)及其他化学方法(如气相色谱法),可直接用于标本的检测,提高病原学检查的阳性率。

下列为各种不同部位常见的病原微生物,在临床诊断中应予充分重视。但病原微生物是不断变化的,应注意发现新的病原;同时应该认识到任何病原的致病力是相对的,决非一成不变。例如蜡样芽胞杆菌通常不致病,但在某些情况下可引起伤口感染、脑膜炎或败血症。

1. 血液(败血症)

(1)新生儿:①大肠杆菌(或其他革兰阴性杆菌);②B 群链球菌;③李斯特菌属;④金黄色葡萄球菌;⑤A 群溶血性链球菌;⑥肠球菌属;⑦肺炎球菌。

(2)儿童:①肺炎球菌;②脑膜炎球菌;③流感杆菌;④金黄色葡萄球菌;⑤A 群溶血性链球菌;⑥大肠杆菌(或其他革兰阴性杆菌)。

(3)成人:①大肠杆菌(或其他革兰阴性杆菌);②金黄色葡萄球菌;③肺炎球菌;④类杆菌属;⑤A 群溶血性链球菌;⑥表皮葡萄球菌;⑦脑膜炎球菌;⑧白色念珠菌;⑨淋球菌;⑩其他念珠菌属。

2. 脑膜(脑膜炎) ①病毒(肠道病毒、腮腺炎病毒、单纯疱疹病毒等);②脑膜炎球菌;③流感杆菌(儿童);④肺炎球菌;⑤B 群链球菌(2 个月以下婴儿);⑥大肠杆菌(或其他革兰阴性杆菌);⑦A 群溶血性链球菌;⑧金黄色葡萄球菌(并发于心内膜炎或头颅手术后);⑨结核杆菌;⑩新型隐球菌或其他真菌;⑪李斯特菌属;⑫肠球菌属(新生儿);⑬梅毒螺旋体;⑭钩端螺旋体。

3. 脑或脑膜周围部位 ①单纯疱疹病毒(脑炎);②厌氧链球菌或类杆菌属(脑炎、脑脓肿、硬膜下脓肿);③金黄色葡萄球菌(脑炎、脑脓肿、硬膜外脓肿);④流感杆菌(硬膜下脓肿);⑤虫媒病毒(脑炎);⑥腮腺炎病毒(脑炎);⑦弓形体(脑炎);⑧HIV;⑨结核杆菌;⑩诺卡菌(脑脓肿);⑪李斯特菌属;⑫梅毒螺旋体;⑬新型隐球菌及其他真菌。

4. 心内膜 ①草绿色链球菌;②肠球菌属;③牛型链球菌;④金黄色葡萄球菌;⑤表皮葡萄球菌;⑥白色念珠菌及其他真菌;⑦革兰阴性杆菌;⑧肺炎球菌;⑨A 群链球菌;⑩棒状杆菌属(人工心瓣)。

5. 骨(骨髓炎) ①金黄色葡萄球菌;②沙门菌属(或其他革兰阴性杆菌);③A 群链球菌;④结核杆菌;⑤厌氧链球菌(慢性患者);⑥类杆菌属(慢性患者)。

6. 关节 ①金黄色葡萄球菌;②A 群链球菌;③淋球菌;④革兰阴性杆菌;⑤肺炎球菌;⑥脑膜炎球菌;⑦流感杆菌(儿童);⑧结核杆菌及其他分枝杆菌;⑨真菌。

7. 皮肤和皮下组织 ①金黄色葡萄球菌;②A 群链球菌;③革兰阴性杆菌;④厌氧链球菌;⑤梭状芽胞杆菌;⑥皮肤真菌、白色念珠菌;⑦单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒;⑧肠球菌属;⑨类杆菌属;⑩梅毒螺旋体。

8. 眼 ①疱疹或其他病毒;②淋球菌(新生儿);③埃及嗜血杆菌(郭魏杆菌);④肺炎杆菌;⑤流感杆菌(儿童);⑥结膜炎摩拉菌;⑦金黄色葡萄球菌;⑧绿脓杆菌(或其他革兰阴性杆菌);⑨沙眼衣原体;⑩真菌。

9. 耳、鼻窦

(1)外耳道:①绿脓杆菌(其他革兰阴性杆菌);②金黄色葡萄球菌;③A 群链球菌;④肺炎球菌;⑤流感杆菌。

(2)中耳、鼻窦:①肺炎球菌;②流感杆菌;③莫拉卡他菌;④A 群链球菌;⑤金黄色葡萄球菌;⑥厌氧链球菌(慢性);⑦类杆菌属(慢性);⑧其他革兰阴性杆菌;⑨结核杆菌;⑩曲菌、毛霉菌。

10. 口咽部　①疱疹病毒、呼吸道病毒;②白色念珠菌;③颊纤毛菌(奋森感染);④A 群链球菌;⑤类杆菌属、其他厌氧菌;⑥白喉杆菌;⑦流感杆菌;⑧百日咳杆菌;⑨坏死性梭形杆菌;⑩梅毒螺旋体;⑪放线菌属。

11. 气管、支气管　①呼吸道病毒;②肺炎球菌;③流感杆菌;④A 群链球菌;⑤白喉杆菌;⑥金黄色葡萄球菌;⑦革兰阴性杆菌;⑧梭形杆菌。

12. 胸膜、肺　①肺炎球菌;②呼吸道病毒;③肺炎支原体;④流感杆菌;⑤金黄色葡萄球菌;⑥厌氧链球菌、类杆菌属;⑦革兰阴性杆菌;⑧A 群链球菌;⑨结核杆菌;⑩嗜肺军团菌、其他军团菌属;⑪放线菌属、诺卡菌;⑫真菌;⑬立克次体;⑭莫拉卡他菌;⑮卡氏肺孢子虫;⑯鹦鹉热衣原体;⑰坏死性梭形杆菌。

13. 胃肠道　①胃肠道病毒;②胎儿或结肠弯曲菌;③沙门菌属;④大肠杆菌;⑤志贺菌属;⑥耶氏小肠结肠炎杆菌;⑦溶组织阿米巴原虫;⑧肠贾第虫;⑨金黄色葡萄球菌;⑩霍乱弧菌;⑪副溶血弧菌;⑫单纯疱疹病毒(肛门);⑬梅毒螺旋体(肛门);⑭淋球菌(肛门);⑮白色念珠菌;⑯艰难梭菌;⑰隐孢子虫。

14. 尿路系统　①大肠杆菌(其他革兰阴性杆菌);②金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌;③淋球菌(尿道);④肠球菌属;⑤白色念珠菌;⑥衣原体属(尿道);⑦梅毒螺旋体(尿道);⑧阴道滴虫(尿道);⑨溶脲脲原体。

15. 女性生殖系统　①阴道滴虫;②白色念珠菌;③淋球菌;④A 群链球菌、其他链球菌;⑤*gardnerella vaginalis* 及其他厌氧菌;⑥梭状芽胞杆菌;⑦厌氧链球菌、类杆菌属;⑧大肠杆菌(其他革兰阴性杆菌);⑨单纯疱疹病毒 2 型;⑩金黄色葡萄球菌;⑪肠球菌属;⑫梅毒螺旋体;⑬沙眼衣原体;⑭人型支原体。

16. 男性生殖系统　①淋球菌;②革兰阴性杆菌;③衣原体;④结核杆菌。

17. 腹膜　①革兰阴性杆菌;②肠球菌;③厌氧链球菌、类杆菌属;④梭状芽胞杆菌;⑤肺炎球菌;⑥B 群链球菌。

【标本的采集、运送和处理】

临床微生物实验室的目的是迅速、正确地为感染性疾病提供有关病原微生物的一切资料,需要时包括其对抗菌药物的敏感性。对于疑有败血症存在的病人应在给予抗菌药物前多次(至少 3 次)抽血送培养。感染性心内膜炎、动脉内膜炎、伤寒、布鲁菌病等菌血症为持续存在,可于 24h 内每隔 1h 采血 1 次,连续 3 次;但在其他感染中菌血症可能为间歇性者,宜在寒战和高热发作时采血,并在 24～48h 内分别采血 3 次,每次采血量不应少于 10～15ml(婴儿和儿童 1～5ml),最好在病人床边采血后立即注入培养基。采血量与培养基量之比约 10%(容积比),以便充分中和血液中正常杀菌活力。采用常规培养基于 35℃培养,每天观察,至少 7d。疑有生长时应即做涂片革兰染色检查并移种后准备做药敏试验。涂片检查的初步结果应立即电话通知负责医师,待常规鉴定结果获知后再发正式报告。如结合临床考虑有特殊

病原的可能时，如厌氧菌、布鲁菌属、结核杆菌、真菌等，应采用特殊培养基以提高阳性率。痰液中杂菌多，普通的痰标本往往易为口咽部细菌所污染，因而难以确定肺部感染的真正病原微生物。清晨嗽口后，用无菌生理盐水嗽口多次，作深咳嗽，或最好用5%～10%盐水气溶吸入，采取不同体位后再咳嗽，咯痰于灭菌器皿内，于数分钟内送往实验室。用无菌盐水洗痰表面3次，并加入等量2%、pH7.2、N-乙酰半胱氨酸研磨，以消化粘稠痰液，作涂片和革兰染色。如每一低倍镜视野内上皮细胞数<25个，而脓细胞和中性粒细胞数多于20个，则为合格痰标本，可进行培养及(或)作菌落计数。如中性粒细胞少而每低倍镜视野上皮细胞>25个，则属被唾液污染的标本，应重新采集。严重患者、昏迷患者可考虑作经皮气管穿刺吸痰，穿刺液进行特殊荧光抗体染色，对军团病的诊断具有价值。必要时还可进行纤维支气管镜毛刷取痰培养、纤维支气管镜活组织检查、经胸肺活组织检查或开胸活组织检查等，对于免疫缺陷患者合并军团病、卡氏肺孢子虫病、分枝杆菌、真菌和病毒等感染的确诊具有重要意义。

尿培养对于尿路感染中病原学诊断和治疗后疗效随访均有重要价值。有尿路感染症状的病人在应用抗菌药物前应至少送验1次尿培养，无症状者则应送验2～3次，以证实菌尿症的存在。进行尿培养最重要的是避免尿标本污染。通常采集清洁中断尿进行检查：①离心沉淀后尿沉渣检查脓细胞、红细胞、管型等；②尿沉渣涂片找细菌：在高倍镜视野下革兰染色涂片可见2个以上的细菌者，约相当于菌尿症菌落计数为$10^5$/ml以上；③连续2～3次新鲜中段尿培养，并作菌落计数。采集尿标本后必须及时送验，因尿液本身是一种极好的培养基，少数细菌的存在可能迅速繁殖成为大量细菌；如不能及时送验，可在冰箱中贮存，但不宜超过24h。为保证尿液标本免受污染，应采用可靠的无菌标本容器，有时亦可采用耻骨上穿刺取尿，或在膀胱镜或逆行肾盂造影术检查中采集标本送验。有时患者有尿路感染症状，但尿菌落计数可能<$10^4$，此可能由于病人饮水量多、尿液pH<5、尿比重<1.003、尿液中有抗菌药物存在、输尿管阻塞或慢性肾盂肾炎等，应进一步检查以明确诊断。

粪便标本的采集应注意挑取脓血、粘液部分，每次至少取0.5～2g粪便，除非标本能立即送往实验室检查，通常宜放在粪便保存液中(0.033mol/L磷酸缓冲液与等量甘油混合)，以免标本干燥病原菌死亡。如患者有肠道感染的明显症状而粪便培养阴性时，应重复多次送验(至少3次)。同样，患者经治疗后应定期复查，直至连续3次阴性结果为止，以确证治疗有效和不存在带菌状态。根据病史和临床特点如疑有厌氧菌、葡萄球菌、霍乱弧菌、副溶血弧菌、弯曲杆菌、产肠毒素性或侵袭性大肠杆菌可能时，应采用特殊培养基进一步检查。

脑脊液的检查应作为紧急情况处理，目的是为了确诊脑膜炎症的存在以便及时治疗。首先必须确保腰椎穿刺过程的严格无菌操作和避免标本污染。由于脑膜炎的常见病原如流感杆菌、脑膜炎球菌容易死亡，脑脊液标本采取后应尽一切可能立即检查，如能于床旁接种适当培养基则尤为理想。送达的标本应离心后做涂片和革兰染色检查。细胞数少的脑脊液标本采用滤膜浓集法可提高阳性率。对治疗不彻底的脑膜炎病例，脑脊液中细胞数增高和生化异常但培养可能始终阴性。近年来发展的各种免疫学检查方法，如荧光免疫测定、对流免疫电泳、协同凝集试验、乳胶凝集试验等对于细菌性脑膜炎的快速诊断有较大帮助，对于重症患者已经抗菌药物治疗者尤具价值，但需特殊设备和可靠的试剂。

病毒感染因病原不易被检出或培养需较长时间，一般实验室无条件进行病毒分离，故多数情况下需依赖免疫学检查而确立诊断。立克次体感染的情况与病毒感染大致相同。细菌感染和寄生虫病也常采用免疫学方法辅助诊断。

【实验诊断的进展】

（一）*病原微生物的鉴定*

近年来有许多鉴定肠杆菌科细菌、非发酵菌和其他菌种的商品化试剂系统做成试剂盒。

1. 试剂盒或试剂板　其中包括若干常用的生化反应的基质，加入一定量菌液后经12～18h孵育，根据生化反应的类型，查阅密码本，即可得出菌种鉴定的结果，常用者如API20E（用于肠杆菌科细菌）、MICRO-ID、肠管等。在上述试剂盒的基础上，提高生化试验的敏感性和菌液浓度，则孵育4～6h便可得出结果，可满足临床上快速诊断和早期治疗的需要。其他鉴定系统尚有鉴定非发酵菌的API20E，N/F系统，检测厌氧菌、链球菌、葡萄球菌、奈瑟菌属、棒状杆菌属或酵母菌的系统，分别由一组生化反应基质和相应的密码本配合应用。本法缺点是肉眼判读结果存在主观因素，编码长而繁琐。近年来有的试剂板亦可用仪器阅读结果。细菌鉴定手册已编成计算机程序，查阅更为方便。

2. 微型板　上述系统亦有的制成微型板，如MIC 2000系统（Dynatch）、Sceptor（BBL Microbiology Systems）或Sensititer（Biolyon）等，可在板孔中自动分配液体培养基。此系统体积小，试剂价格便宜，接种可以手工或自动化，判读结果也可肉眼或自动化。此外，在同一微型板上可同时测量抗菌药物对细菌的MIC。

3. 自动化系统　有不少系统已结合鉴定和药敏试验做成自动化仪器，有的还可进行尿液中细菌计数测定。这些自动化仪器中已商品化者如MS-2（Abbott）、Autobac（Organon）、Cobas Bact（Roche）和Vitek系统（Biomerieux）等。如Vitek系统可用于鉴定69种革兰阴性杆菌、44种革兰阳性细菌和奈瑟菌属、厌氧菌、酵母菌等，通常在4～18h内可获结果，适用于每天需处理大量临床标本的实验室。

4. 气相色谱、高效液相和质谱等的应用　近年来随着气相色谱、高效液相、质谱、核磁共振仪等高精度仪器的发展，上述仪器已用于直接分析各种体液中的细菌代谢物、细胞中的脂肪酸、蛋白、氨基酸、多肽、多糖等，以确定病原微生物的特异性化学标志或成分，协助病原诊断。其中气相色谱的应用较多，如利用气相色谱分析血、脓液，或伤口渗出液中挥发性脂肪酸成分——异丁酸、丁酸、异戊酸等，可呈现不同的图形，作为存在厌氧菌感染的可靠指标。方法简单、快速、可靠，一般于数小时内即可得出结果。文献报道气相色谱—质谱技术分析血清或其他体液中某些成分，对结核杆菌、肺炎球菌、肺炎杆菌等感染的诊断具有价值。

5. 免疫诊断方法　近年来免疫学诊断有较大的发展，并有多种药盒供应，使很多感染性疾病得以及早确立诊断，及早采取相应的防治措施。RIA的灵敏度最高，但需用放射性核素标记抗原或抗体，并需用昂贵的仪器，故不易推广。荧光免疫测定技术是用荧光素标记的抗原或抗体使与病原菌的抗体或抗原结合后利用荧光显微镜检查荧光素标记的产物。本法常用于感染性疾病的病原诊断，如A群链球菌、布鲁菌属、土拉菌、军团菌、卡氏肺孢子虫、沙眼衣原体等。本法快速、灵敏，可据以作出假设性诊断，但不能完全取代病原菌培养。此外常用者尚有间接凝集试验、乳胶凝集试验（隐球菌）、协同凝集试验、反向免疫电泳等，均曾用于细菌性脑膜炎的诊断和检测标本中的肺炎球菌抗原。酶免疫法可用于单纯疱疹病毒、流感病毒和HIV等病毒感染，亦有用于检测沙眼衣原体、淋球菌、化脓性链球菌、艰难杆菌、新型隐球菌和贾第鞭毛虫、隐孢子虫等的报道。

（二）*单克隆抗体的应用*

淋巴细胞杂交瘤技术是一项具有突破性进展的新技术，所获得的杂交细胞株由于分别

来源于单个B细胞,因而可获得各种单克隆抗体。目前许多研究室已制备了针对各种不同病毒、细菌、寄生虫的单克隆抗体,以此种抗体作为鉴别病原微生物的种、型或亚型。特异性强,不会发生交叉反应,并可纯化病原和发现过去用动物免疫法所不能查出的抗原决定簇,制备特异性诊断血清等。此外单克隆抗体技术还可用于:①正常或异常蛋白质、激素和核酸的研究;②细胞表面标志;③肿瘤标志;④自身免疫性疾病等的研究。单克隆抗体经标记荧光素,结合某种酶或经放射性核素标记后尚可用于免疫检测。此外在感染性疾病或肿瘤的免疫治疗方面亦有其应用前景。

(三) DNA 探针的应用

随着分子生物学的进展,发展和建立了 DNA-DNA 杂交的新技术,可用作快速、敏感、特异性地检测细菌、病毒、真菌和寄生虫的方法。标本中存在的微生物基因物质可用标记 DNA 探针直接检测,检测和鉴定可同时进行而无需预先分离。探针技术是将微生物的 DNA 链分开,其中一条链的配对碱基称靶,与另一条 DNA 链用放射性核素或其他方法标记者称探针。当杂交产生,则靶 DNA-标记 DNA(或 RNA)复合物发出信号。探针应与靶微生物的 DNA 或 RNA 杂交,而不和标本中存在的其他微生物核酸杂交。

探针技术已被用于下列病原微生物的检测,如沙眼衣原体、脑膜炎球菌、A 群链球菌、致病性大肠杆菌、弯曲菌属、弧菌属、多种厌氧菌、支原体、病毒、结核杆菌和其他分枝杆菌、某些真菌等。最近尚有利用探针检测某些细菌所带的耐药基因(如甲氧西林耐药葡萄球菌的 mec 基因)。尽管探针技术的研究发展迅速,但目前尚未进入常规实验室,许多技术问题尚待进一步解决,如简化操作方法、提高敏感性、自动化以及加速反应的产生等。

(四) PCR

近年来发展的 PCR,使核酸杂交技术得到更广阔的应用前景。本法是使极微量(以皮克计算)的 DNA 在体外迅速扩增(以微克计)许多倍,因而可用聚丙烯酰胺凝胶电泳或 Southern 印迹等方法直接检测出扩增的区带。本法可使检测的灵敏度极大地增高。同时由于计算机技术和基因库知识的积累和应用,使人们可以迅速设计出合适的引物进行扩增。本法可用临床标本或已被固定的组织标本直接检测,尤适用于营养要求高、传统的培养方法不易检出,或生长缓慢,或尚未建立可靠的培养鉴定方法的病原微生物的检测。本法已用于 HIV-1 和某些病毒的检测。

**【与抗菌药物治疗有关的实验室检查】**

(一) 药敏试验

测定抗菌药物在体外对病原微生物的生长有无抑制作用的方法称为药敏试验。有的以抑制细菌生长作为评定结果的标准,有的以杀灭细菌为标准。

各种致病菌对不同抗菌药物的敏感性不同,同一细菌的不同菌株对不同抗菌药物的敏感性也有差异。由于抗菌药物的广泛应用,耐药菌株也不断增加,因此药敏试验结果对于临床选用抗菌药物有重要参考价值;每个医院应对本医院临床分离的菌株进行药敏监测,了解本医院、本地区致病菌的耐药性变迁情况,指导抗菌药物的选用并为制订药物的研制、生产、分配计划等提供依据。目前,测定药敏的方法很多,主要为扩散法和稀释法。

1. 扩散法　将含有一定量抗菌药物的纸片贴在涂有标准菌量的琼脂平板上,通常推荐用 Müeller-Hinton 琼脂,培养过夜。由于抗菌药物在琼脂内向四周扩散,其浓度呈梯度递

减，因此敏感细菌在纸片周围一定距离内的生长受到抑制，产生抑菌圈。量取抑菌圈的直径，根据其大小可分为敏感、中度敏感和耐药。现在各国普遍采用美国国家临床实验室(NCCLS)颁布的标准纸片扩散法和药敏结果判断标准。

2. 稀释法　以一定浓度的抗菌药物与含有被试菌株的培养基进行一系列不同倍数稀释，经培养后观察该药的 MIC。根据实验中所得 MIC 和该药在常用剂量时体液内能达到的浓度，可以将该菌判定为敏感、中度敏感和耐药。由于所用培养基的不同，又可分为肉汤稀释法或琼脂稀释法。用肉汤稀释法时，将无细菌生长管分别移种于不含抗菌药物的血平板，35℃过夜培养，菌落数不超过 5 个，此肉汤管中所含最低药物浓度，即为该药物的 MBC。目前已有微量稀释法和自动化的装置。完全自动化的肉汤敏感试验装置如 Autobac、Vitek、MIC 2000、Cobus Bact 等，主要适用于快速生长的细菌，如肠杆菌科细菌，并能在 3～5h 内获得结果。但仪器价格昂贵，在一定时间内检测的菌种数有限，国内仅限于少数医疗单位应用。

3. E 测定法(Epsilometer test)　是在琼脂扩散法的基础上改良而成。方法是将抗菌药物放置于 5mm×50mm 的不透明薄型塑料带上，其浓度按 log2 梯度递减，共含 15 个不同稀释度的抗菌药。塑料带的反面是相应的药物浓度标记(256、128……0.016μg/ml)。将含药塑料带代替抗生素纸片，其余操作步骤与琼脂扩散法相同。过夜培养后在塑料带周围形成一抑菌圈，其边缘与塑料带交叉处的药物浓度标记即该药对该细菌的 MIC。本法与琼脂稀释法、琼脂扩散法、微量稀释法等测定结果符合率均在 95%以上。对于营养要求高、生长缓慢或需特殊培养条件的病原菌的药敏检测尤具价值，但缺点为价格较高。

（二）联合药敏试验

对于严重感染或混合感染的病人，常需采用两种或两种以上抗菌药物联合治疗。抗菌药物联用时可产生协同、相加、无关或拮抗作用，因此有必要进行联合药敏试验，供临床上选用抗菌药物联合时的参考。无关作用指两药合用时总的作用不超过联合中较强者。两种药物联合的结果相当于相加的总和时称相加作用；如合用所得结果较相加者为好，称为协同作用；拮抗作用最少见，系指合用的结果反较其中较强者独用时为差。

测定联合药敏的方法有：①纸片法：有单药纸片法、复合药物纸片法等，根据抑菌圈的大小、形状判断结果；②棋盘法：又可分为肉汤稀释法和琼脂稀释法。先测定两种药物单独对受试菌的 MIC，然后以高于和低于 MIC 的不同浓度分别进行联合。所得结果计算 FIC 指数(fractional inhibitory concentration)作为联合药敏试验结果的判断依据。

$$\text{FIC 指数}=\frac{\text{甲药联合时的 MIC}}{\text{甲药单独时的 MIC}}+\frac{\text{乙药联合时的 MIC}}{\text{乙药单独时的 MIC}}$$

指数≤0.5 为协同作用；>0.5～1 为相加作用；>1～2 为无关作用；>2 为拮抗作用。

用肉汤棋盘法时，把无细菌生长管中肉汤移种在琼脂平板上，35℃孵育 16h，菌落数少于 5 个者即为协同作用。

（三）血清杀菌效价

原理和方法与肉汤稀释法的药敏试验相同。经抗菌药物治疗后患者的血清与患者自身分离所得病原菌进行试验，患者血清能抑制细菌生长的最大稀释度即血清杀菌效价。一般认为血清杀菌效价在 1∶8 以上者预示治疗有效，在 1∶4 以下者则治疗有可能失败。据报道，

本试验在严重感染患者如感染性心内膜炎或粒细胞减低合并败血症者的预后有较大参考意义。但进行本试验必须获得病原菌。

(四) 细菌β-内酰胺酶活性测定

不少致病菌能产生β-内酰胺酶,能水解青霉素和头孢菌素结构中的β-内酰胺环而使之失去抗菌活性。如金黄色葡萄球菌、淋球菌和流感杆菌等对青霉素或氨苄西林的耐药性。因此临床实验室对上述细菌在进行药敏试验的同时检测细菌是否产生β-内酰胺酶,对于选用药物有很大参考意义。测定的方法有碘测定法、微生物法和酸碱度(pH)法等。用头孢硝噻吩进行测定的灵敏度高,可以在数分钟内获知结果。该试剂已做成纸片(cefinase)供应。

(五) 血药浓度监测或治疗药物监测

药物作用的强弱与细胞外液中的药浓度成正比,而后者与血药浓度成平行关系,因此测定血药浓度可作为感染部位药物浓度的间接指标。治疗药物监测即采用先进和灵敏的测试技术测定体液、特别是血液中药物浓度,用以研究血药浓度与疗效、毒性的关系,确定最佳剂量和给药间隔时间,提高药物疗效和减少不良反应。在抗菌药物的应用中,血药浓度监测主要适用于治疗指数低、毒性大的药物,例如用氨基糖苷类抗生素或万古霉素等治疗重危病人过程中,新生儿或婴幼儿应用氯霉素过程中;或有肾功能损害的患者应用由肾排泄的抗菌药物时出现或可能出现体内药物积蓄者。有时大剂量青霉素治疗也须进行监测以防止出现"青霉素脑病"。通常庆大霉素、妥布霉素等的血峰浓度和谷浓度分别不宜超过10ug/ml和2μg/ml;卡那霉素、阿米卡星分别不宜超过25μg/ml和5μg/ml;万古霉素血药浓度不宜超过50μg/ml;氯霉素血药浓度不宜超过25μg/ml。

测定血药浓度的方法以微生物法最为常用,测定不同抗菌药物时需用不同的测试菌(如枯草杆菌、八叠球菌)和不同成分的培养基。本法优点是所测得者为药物具有抗菌活性的部分,符合临床使用的实际情况,无需特殊设备;缺点为专一性不够强,需较长时间才能得出结果,实验误差较大,有时灵敏度不够高。其他尚有RIA、酶免疫法、荧光免疫法、气相色谱法和高效液相色谱法等。这些方法具有快速、专一性强、灵敏度高等优点,但亦各有一定缺点和限制,目前尚未在临床上普遍应用。

【临床微生物实验室质量控制】

为了保证临床微生物实验室中各项试验结果准确可靠,应注意实验室内各部分的质量控制,包括:

1. 标本的收集和运送　要使医护人员都了解各种试验的目的和要求,制订采集各类标本的步骤和要求以保证送验标本的质量,避免污染,标本采集后应以最快速度送验。例如痰标本中如含过多扁平上皮细胞,说明已为唾液所污染,应丢弃并重行采取。

2. 对实验室环境和设备的质量控制　应对实验室中温度、湿度和空气等条件作出规定并经常化,通常实验室应保持23～29℃,湿度30%～50%,并有新鲜空气流通。对常用的仪器设备如高压蒸锅、安全柜、显微镜、玻璃器材,甚至接种环境等都应制订规定,定期检查其完好性和性能。

3. 试剂、培养基和生物制剂等的质量控制　应制订常规对上述各项实验材料的质量和有效性进行定期检查,以保证各项试验的可靠性。

4. 各项试验的内质控和外质评　对实验室中进行的各种检验项目在每次实验中或定期加入已知样品或标本做对照试验,以保证检验结果的稳定性和可靠性。此外可在一定范围

内，如某一地区、全国或世界范围内进行有组织的质量控制，即对各种试验定期分发标本至各实验室，根据测定结果评定该实验室工作的质量和水平。

5.人员培训　对生手或新来人员进行技术操作训练和辅导，使之能熟练进行各项试验。

（汪　复）

# 附录 1 急性传染病的潜伏期、隔离期和观察期

| 病名 | 潜伏期 | | 隔离期 | 接触者观察期 |
|---|---|---|---|---|
| | 常见 | 最短至最长 | | |
| 病毒性肝炎 甲型 | 30d 左右 | 15～45d | 自发病之日起不少于 30d | 密切接触者以医学观察 45d |
| 病毒性肝炎 乙型 | 60～90d | 45～160d | 急性期隔离至病情稳定 | 急性肝炎密切接触者以医学观察 45d |
| 病毒性肝炎 丙型 | 40d 左右 | 15～180d | 同上 | |
| 病毒性肝炎 戊型 | 40d 左右 | 15～75d | 自发病之日起不少于 30d | 密切接触者以医学观察 60d |
| 脊髓灰质炎 | 5～14d | 3～40d | 自发病日起不少于 40d | 集体机构儿童检疫 35d |
| 伤寒 | 12～18d | 5～40d | 症状消失后 15d 或粪、尿培养连续 2 次阴性 | 医学观察 25d |
| 副伤寒 | 8～10d | 2～15d | 同伤寒 | 医学观察 15d |
| 霍乱、副霍乱 | 1～3d | 数小时～7d | 症状消失后大便培养连续 3 次阴性，或自发病起至少 15d | 医学观察 5d，并大便培养 3 次阴性 |
| 细菌性痢疾 | 2～4d | 数小时～7d | 症状消失后 1 周或大便培养连续 3 次阴性 | 医学观察 7d |
| 阿米巴痢疾 | 7～14d | 4d～1 年 | 症状消失，大便连续 3 次无滋养体及包囊 | 不检疫 |
| 食物中毒 沙门菌 | 18h | 4h～3d | 病人集中隔离、治疗至症状消失后 | 不检疫 |
| 食物中毒 葡萄球菌 | 2.5～3h | 1/2～6h | | |
| 食物中毒 肉毒杆菌 | 12～36h | 2h～10d | | |
| 食物中毒 嗜盐菌 | 6～20h | 1～99h | | |
| 流感 | 1～2d | 数小时～4d | 症状消失或热退后 2d | 大流行期间集体机构人员检疫 4d |
| 麻疹 | 10～12d | 6～21d | 出疹后 5d，合并肺炎者延长至出疹后 10d | 易感者以医学观察 21d |
| | (被动免疫可延至 28d) | | | 接受过被动免疫者检疫 28d |
| 风疹 | 10～21d | 5～25d | 一般不需隔离，必要时隔离至出疹后 5d | 不检疫 |
| 水痘 | 14d | 10～21d | 全部结痂但不少于病后 2 周 | 医学观察 21d |
| 流行性腮腺炎 | 14～21d | 8～30d | 症状、体征消失或发病后 10d | 医学观察 30d |
| 猩红热 | 2～4d | 1～7d | 接受治疗后 7d，或咽拭培养阴性 | 医学观察 7d |
| 白喉 | 2～4d | 1～7d | 症状消失后，咽拭培养 2 次阴性或症状消失后 14d | 医学观察 7d |

（续上表）

| 病　　名 | 潜伏期 | | 隔离期 | 接触者观察期 |
|---|---|---|---|---|
| | 常　见 | 最短至最长 | | |
| 百日咳 | 7～14d | 3～21d | 病后40d或痉咳后30d | 医学观察21d |
| 流行性脑脊髓膜炎 | 2～3d | 数小时～7d | 症状消失后3d或病后7d | 医学观察7d |
| 流行性乙型脑炎 | 7～14d | 4～21d | 体温正常，隔离在防蚊室内 | 不检疫 |
| 流行性斑疹伤寒 | 10～12d | 5～23d | 彻底灭虱或体温正常12d | 彻底灭虱，医学观察15d |
| 流行性出血热 | 7～14d | 5～60d | 急性症状消失 | 不检疫 |
| 狂犬病 | 20～90d | 10个月～1年以上 | 症状消失 | 不检疫，被可疑狂犬咬伤后注射疫苗 |
| 布鲁菌病 | 14～21d | 3d～1年 | 症状消失 | 不检疫 |
| 鼠疫：腺鼠疫 | 2～5d | 1～8d | 至淋巴结完全痊愈 | 医学观察9d，接受过预防接种或血清检疫12d |
| 鼠疫：肺鼠疫 | 1～3d | 数小时～3d | 症状消失后痰培养3次阴性 | |
| 炭疽 | 1～3d | 12h～12d | 症状消失，细菌学检查2次阴性 | 医学观察12d |
| 钩端螺旋体 | 7～13d | 3～28d | 症状消失，痊愈 | 不检疫 |
| 回归热 | 7～8d | 2～14d | 彻底灭虱或体温正常12d | 彻底灭虱，医学观察15d |
| 疟疾：恶性疟 | 12d | 7～15d | 不隔离 | 不检疫 |
| 疟疾：间日疟 | 13～15d | 10～20d | 住室内应防蚊、灭蚊 | 不检疫 |
| 疟疾：卵形疟 | （长潜伏期原虫可达6个月以上） | | | |
| 疟疾：三日疟 | 21～30d | 14～45d | | 不检疫 |
| 登革热 | 5～6d | 3～19d | 防蚊、灭蚊，发病后5d | 不检疫 |

（林　风）

# 附录 2　计划免疫(预防接种)

(一) 概述

计划免疫(预防接种)是应用免疫学原理使人体对某种传染病产生特异性免疫的一种预防保健方法。因这种免疫是由机体接触抗原后自身产生,故称计划免疫为主动免疫,以区别外来抗体(丙种球蛋白或特异性免疫球蛋白)输入的被动免疫。如能很好地开展计划免疫工作,小儿常见的传染病发病率可降低,从而减少病死率。自从 1980 年宣布全球消灭天花后,联合国世界卫生组织提出:到 1990 年全世界儿童都能接受百白破疫苗、脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗、卡介苗等制品的免疫,提高机体的免疫水平,以预防并控制相应的 6 种传染病(百日咳、白喉、破伤风、脊髓灰质炎、麻疹和结核病)。

世界卫生组织于 1978 年成立了扩大免疫计划组织(Expanded Programme on Immunization global advisory group,EPI),现世界上已有 144 个国家和地区参加了扩大免疫规划活动。我国卫生部已成立全国计划免疫专题委员会以推动并完成上述任务。

所谓儿童计划免疫是指科学地规划和严格地实施对所有婴幼儿进行百日咳、白喉、破伤风、脊髓灰质炎、麻疹和结核等疾病的基础免疫(即全程足量的初种),及随后适时的“加强”免疫(即复种),以保证 12～13 岁以前儿童能获得可靠的免疫,达到控制并进一步消灭小儿常见传染病的目的。

(二) 计划免疫的种类

从防疫的角度可将其分成两大类:

1. 基本计划免疫　即小儿普遍接受上述 6 种疾病的基础免疫,及随后适时的增强免疫。

2. 按需要的计划免疫　即指只在重点人群、重点地区或特殊情况下才进行的预防接种。

我国大多数城市儿童预防接种率达 90%以上,但边远地区仍低。为了推广接种到边远地区,已开始在我国南方建立冷链。为利于推广接种,在疫苗联合应用、耐热制品及制品失效的颜色指示等方面的研究已经取得进展。

(三) 免疫制品的种类

我国以往将主动免疫预防的制剂分为三大类:①用细菌菌体本身制备的称为菌苗;②以病毒制备的称为疫苗;③以细菌外毒素制备的称为类毒素。目前,对用物理、化学及生物学等方法处理或提纯抗原成分而制成含有效成分的免疫制剂,以及近来有人工合成的免疫制剂,均可称为“疫苗”。为了标明其特异用途、剂型等,可在“疫苗”之前加以描述,如流行性脑脊髓膜炎多糖体疫苗、乙型肝炎表面抗原疫苗等。此外尚有自身菌苗,系取自患者病灶中分离的细菌制成的死菌苗,给患者本人注射,常用以治疗慢性反复发作的疾病。如夏季葡萄球菌引起的化脓性感染(疖肿等),大肠杆菌引起的慢性肾盂肾炎,各种细菌引起的呼吸道感染等。

1. 新疫苗的研制　近年来国内外学者用化学方法提取某些病原体中有效的抗原成分以研制新疫苗。如脑膜炎球菌多糖体菌苗,其不良反应较过去脑膜炎球菌死苗大为减轻,安全且有效,大规模接种时能预防流行性脑脊髓膜炎的流行。此外,尚有肺炎球菌多糖体菌苗、流感亚单位疫苗和霍乱亚单位疫苗等。使用结果表明:有些亚单位疫苗纯度提高且反应减少,但免疫效果不如原疫苗,可在亚单位疫苗中加入佐剂以提高效力。国外近来有用抗体—载体

—胞壁酰肽结合制成全合成的人工疫苗。

2. 风疹、腮腺炎疫苗　美国从1969年起批准使用风疹疫苗，认为安全且有效。国外对15个月以上的小儿应用麻疹、腮腺炎、风疹(MMR)三联疫苗，抗体阳转率较高。国外对风疹疫苗的另一种使用方法是对婚前妇女测风疹抗体，阴性者则需接种。国内对腮腺炎、风疹疫苗尚未开展普遍接种，已进行小规模接种验证。

3. 甲型肝炎疫苗　最初以HAV感染狨猴后，取其肝匀浆，经处理灭活，制成甲型肝炎灭活疫苗。现已能经细胞培养(恒河猴肾细胞和狨猴肝细胞培养)和人二倍体细胞连续传代增殖，已获变异株。毒力减低有良好的免疫性，能使人体产生甲型肝炎抗体。我国已开展减毒活疫苗接种并逐渐推广。

4. 乙型肝炎疫苗　国内早已研制成功乙型肝炎疫苗并应用于人体，在母婴传播中起了阻断作用。目前有血源性乙型肝炎疫苗及基因工程技术生产的基因疫苗。我国为乙型肝炎高发区，现已将乙型肝炎疫苗列为儿童计划免疫项目。

目前国外学者将能表达乙型肝炎表面抗原、流感病毒抗原与疱疹病毒抗原的基因均插入痘苗病毒，制成特殊的痘苗病毒疫苗，接种此疫苗能使机体同时产生对4种病毒的免疫应答。另有将痢疾杆菌或霍乱弧菌抗原的基因嵌入伤寒活菌苗Ty21a菌株内，口服后不但产生对伤寒的免疫，同时也可产生对霍乱和痢疾的免疫。总之，自然界不断出现新的致病微生物，也有必要发展新的疫苗，如目前国外已研制成功婴儿秋季腹泻的轮状病毒疫苗。现有艾滋病的逆转录病毒，不久即会出现此类疫苗并应用于人类。

(四) 计划免疫的程序(见附录2表1)

1. 卡介苗　是经过多次传代培养已失去毒性及致病性而保存抗原性的牛型结核杆菌菌苗，接种后使机体产生细胞免疫，出现结核菌素阳性反应。初种对象为健康足月新生儿。常用划痕法，数周后局部皮肤有小隆起，同侧腋下淋巴结可肿大，接种后3个月做结核菌素试验。复种对象：新生儿初种后3个月复查结核菌素，阴性者应及时复种；若阳性，城市7岁儿童，农村12岁儿童时应再复种1次。最近提出对入伍新兵、新入学大学生及新招工人应复查结核菌素试验，若阴性则应复种。

2. 脊髓灰质炎疫苗(糖丸)　过去脊髓灰质炎疫苗有单价(3型分制成糖丸：Ⅰ型红色、Ⅱ型黄色、Ⅲ型绿色)、双价(Ⅰ、Ⅲ型双价蓝色)和三价混合(TOPV白色)3种。现在初种：出生后2个月开始口服三价混合糖丸1粒，每隔4周服1粒，共3次。强化：1岁半左右及学龄前4～6岁各再服三价混合糖丸1次。注意事项：口服糖丸勿用热水溶化，也勿在哺母乳前后服用，以免被热水杀灭或被母乳中抗体中和。免疫期3～4年。由于广泛服用糖丸，国内亦发现服苗致病者，故应注意掌握适应证和剂量。

3. 百日咳菌苗　百日咳菌苗采用Ⅰ相百日咳杆菌制成，免疫效果显著。单纯百日咳菌苗作皮下注射，初种：出生后3个月开始，每月1次，共3次。亦可用百白破混合制剂(指吸附制剂或非吸附制剂)，全程注射3针，2岁加强免疫1次，7岁可注射吸附精制白喉、破伤风类毒素1次。接种后局部可有轻微红肿、胀痛、全身发热、乏力，一般于2～3d内自行消退。反应重时可对症处理。

4. 白喉和破伤风类毒素　婴儿用百白破三联疫苗。类毒素吸收慢，增强了抗原性。初种时间为生后3个月，相隔1个月再接种1次，共3次。方法同上，不良反应亦然。白喉和破伤风精制类毒素于小学入学时应加强注射。已接受全程注射者遇外伤有感染破伤风危险时，可

**附录2表1　我国儿童计划免疫程序**

| 免疫制剂名称 | 接种年龄 | 接种方法 | 免疫期 | 备　注 |
|---|---|---|---|---|
| 卡介苗 | 初种：新生儿(3个月复查"结核菌素")<br>复种：3、7、12岁 | 划痕法，皮内注射0.1ml，左上臂三角肌中部 | 3～4年 | |
| 脊髓灰质炎减毒活疫苗 | 初服：2个月<br>加服：1、2、7岁 | 先服Ⅰ＋Ⅱ＋Ⅲ型(白色)，隔1个月再服1粒白色丸，共3次 | 3～4年 | 用冷开水送服 |
| 百日咳、白喉、破伤风混合制剂 | 初种：3足月<br>复种：2、7岁各加强1次 | 皮下注射0.25、0.5、0.5ml共3次，每次间隔1～3个月 | 1～3年 | 如在5足月开始全程，则第1次加强在3岁 |
| 麻疹减毒活疫苗 | 初种：8个月～12个月易感儿<br>复种：小学一年级未患过麻疹的学生 | 皮下注射0.2ml | 4～6年 | 丙种球蛋白注射后，至少隔1～2个月才能注射麻疹疫苗 |
| 乙型脑炎灭活疫苗 | 初种：1足岁开始<br>复种：2岁、小学一、四年级加强 | 皮下注射2次，相隔7～10d，学龄前儿童为0.5ml，小学生为1ml | 1年 | |
| 流行性脑脊髓膜炎(A群)多糖体菌苗 | 初种：1岁以上 | 皮下注射0.5ml，在流行季节前1个月注射 | 1年 | |
| 狂犬病疫苗 | 被狂犬、疑似狂犬咬伤或抓伤 | 肌内注射 | | 和狂犬病血清联合应用 |
| 乙型肝炎疫苗 | 初种：生后24h内<br>复种：1个月、6个月 | 皮下注射 | 适用于母亲HBsAg(阳性)者 | 可与卡介苗同时分2处接种 |

注：伤寒和霍乱的预防接种问题，因为死菌苗，其抗体效价维持时间较短，故不宜作为基础免疫用，仅用于出国人员或进入疫区者

即加强注射破伤风类毒素1次。

5. 麻疹减毒活疫苗　本疫苗由人胚肾细胞、人羊膜细胞传代鸡胚细胞减毒，细胞培养制成。接种后95%可获有效的免疫，免疫期4～6年。我国初种年龄为8个月～1岁的易感儿，7岁未患过麻疹的儿童加强1次。新兵、新入学的大学生未出过麻疹者应再加强注射1次，少数人接种后可有低热、出现不典型的皮疹。凡注射过丙种球蛋白后，至少隔1～2个月方可接种麻疹疫苗，以保证接种效果。

6. 乙型脑炎灭活疫苗　国内使用地鼠肾细胞疫苗，1岁小儿初种，全程2针，相隔7～10d。于2岁、小学一年级、四年级各加强1次，接种后反应轻微。用乙型脑炎活疫苗免疫猪群，可减少动物带毒，以取得良好的预防效果。

7. 流行性脑脊髓膜炎疫苗　国外自1969年使用A群与C群多糖体菌苗，保护率达90%，免疫期1～2年。国内自1973年开始用流行性脑脊髓膜炎A群多糖体菌苗，接种对象为1～14岁小儿，于流行季节前1个月进行注射，也可在流行早期进行应急接种，可降低发病率，不良反应亦小。

8. 乙型肝炎疫苗　有血源性乙型肝炎疫苗与基因工程技术生产的基因疫苗。以0、1、6方案进行皮下注射，初种于出生后24h内，可与卡介苗同时分两处接种。阻断母婴传播剂量以30μg效果最好，其他高危人群可用10～20μg。第1次注射后分别于出生后第1个月和第6个月各强化注射1次，对母亲HBsAg阳性、HBeAg阳性者，出生新生儿可先注射乙型肝炎高价免疫球蛋白1支，然后再以上述方案继续注射乙型肝炎疫苗3次。其他人群接种本疫苗需先经检测HBV标志物阴性，证明其为易感者，方可使用。

9. 狂犬病疫苗　本疫苗仅用于被狂犬、疑似狂犬咬伤或抓伤者。我国狂犬病疫苗为地鼠肾细胞培养疫苗或人二倍体细胞疫苗。前者比后者不良反应轻。世界卫生组织推荐方案：地鼠肾细胞疫苗：轻度咬伤者在咬伤后当日及第7、10天肌内各注射1次(2ml，小儿1岁以下每次0.5ml，1～6岁每次1ml)；重度咬伤者于咬伤后立即及第3、7、14、30天各注射2ml；对于创伤深而广泛或发生在头面、手、颈等处者，确有引起狂犬病者应立即注射高效价免疫血清1剂(马血清制剂)。小儿每公斤体重40u，以一半剂量肌内注射，另一半剂量于伤口周围局部浸润注射。应先作皮肤试验，阴性后方可应用。再用本疫苗10针作全程治疗。

(五) 开展计划免疫应注意事项

1. 应向家长宣传其小儿接受全程免疫的重要性，取得家长积极配合。

2. 实行接种记录一人一卡制，卡上应记录各种常用疫苗的接种日期、剂量、结果等。

3. 了解小儿有否禁忌证，凡有急、慢性疾病，免疫缺陷病，长期应用肾上腺皮质激素及免疫抑制剂者均应暂时不作预防接种。

(六) 人工被动免疫在传染病预防中的作用

人工被动免疫是将含有特异性抗体的人或动物血清制成免疫制剂，注射于易感者以预防感染。常用制剂有人血或胎盘血制成的丙种球蛋白、特异性高价免疫丙种球蛋白、抗毒素(动物血清)等，被动免疫于注射后即生效，但持续时间短，仅3～4周，一般用于接触某传染病后在潜伏期及早使用，可有完全或部分保护作用。通常对接触麻疹、甲型肝炎或脊髓灰质炎等的小儿用丙种球蛋白注射有预防效果，一般接触上述疾病后愈早注射，效果愈好。抗毒素(如白喉、破伤风、狂犬病等)仅于急需情况下用作预防，用前应做皮肤过敏试验，防止过敏反应。故人工被动免疫的应用只是一种应急措施。对潜伏期长的传染病则因被动免疫制剂有效作用时间短，应用后不一定达到预防的目的。

总之，只要认真做好计划免疫工作，使人群达到保持高度的免疫水平，并建立有效的监测系统，不断改进免疫制剂的研制，根据世界卫生组织的要求做好计划免疫的各项措施，在全球推行国家免疫日运动，以期能逐步在全世界达到控制和消灭常见的传染病。

(林　凤)

# 附录3　常见传染病的消毒方法

（一）消毒的目的和意义

消毒的目的是杀灭或清除外环境中的病原微生物，切断传播途径，防止各种传染病及其他感染性疾病的传播与扩散。消毒可分为两类：

1. 预防性消毒　是指在无明确污染源的情况下，以预防为目的所进行的消毒，如饮水消毒、餐具消毒、乳品消毒、食前便后洗手、住室通风换气等均属此范围。

2. 疫源地消毒　是指在有明确传染源或传染性物品的情况下，以消除致病微生物为目的所进行的消毒。其又可分为随时消毒及终末消毒两种。

（1）随时消毒：是有传染源存在时的消毒措施。目的是及时杀灭或清除传染源排出的病原微生物，消毒对象是病人的排泄物、分泌物及其污染物（如肺结核病人的痰，细菌性痢疾病人的大便）。

（2）终末消毒：是传染源由于住院、痊愈或死亡而离开疫源地时的消毒措施。需要进行终末消毒的传染病有：霍乱、伤寒、副伤寒、细菌性痢疾、病毒性肝炎、脊髓灰质炎、肺结核、炭疽等，这些疾病的病原体在外环境中的抵抗力都比较强，因而需要终末消毒。

（二）消毒方法

常用的消毒方法可分为物理消毒法和化学消毒法两类。

1. 物理消毒法

（1）机械消毒：用机械的方法从物品表面，水，空气，人、畜体表除掉污染的有害微生物，常用方法有刷洗、通风、过滤等。用肥皂流水洗刷双手，可消除手上大部分的细菌及病毒等微生物；通风可使室内空气中微生物显著减少；6层纱布可阻留97%的病原菌以预防呼吸道传染病。

（2）煮沸：耐煮物品及金属器械在水面下沸腾5～15min，除芽胞菌外一切病原体均可被杀灭。在水中加入苏打（1%～2%）、烧碱（0.5%）或普通肥皂，有去污、防锈、去脂、溶解蛋白质以及提高沸点的作用，从而增强杀菌效果。

（3）流通蒸汽消毒：又称常压蒸汽消毒，是指在1个大气压下，用100℃左右的水蒸汽进行消毒。一般病菌蒸15～30min即可，但对芽胞菌效果差。适用于消毒各种耐高温、耐潮湿的物品，如一般棉麻织品、金属、橡皮、搪瓷用品及食品等。

（4）高压蒸汽灭菌：通常采用压力0.1～0.15kPa，温度121～126℃，15min即能杀灭一切病原体，包括各种芽胞和孢子。适用于一切耐高热、高压物品的灭菌，如一般金属、橡皮、玻璃、敷料、器皿、溶液及被服等。

（5）干热灭菌：热力传播与穿透较慢，适用于可耐高温而不耐湿热或湿热不易穿透的物品，如各种粉剂、油脂、液体石蜡、甘油、玻璃制品、医疗器械等。一般情况下灭菌所需时间：160℃ 120～150min，170℃ 60～90min，180℃ 30～60min。

（6）红外线：红外线一般指0.77～1 000μm波长的电磁波，在1～10μm波段的热效应最好。其可使被照射物品的分子或原子振动或转动加剧，从而使物品本身发热高达数百度（℃），可杀灭各种微生物，适用于医疗器械的快速灭菌，但其热效应仅限于物体表面。远红外

线消毒箱以 150℃作用 30min，能完全杀灭金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和破坏 HBsAg 的抗原性，对枯草杆菌黑色变种芽胞可杀灭 99.9%。

(7)紫外线：消毒灭菌使用的应是 e 波紫外线，其波长范围是 200～275nm，杀菌作用最强的波段是 250～270nm。紫外线可以杀灭各种微生物，包括细菌繁殖体、芽胞、分枝杆菌、病毒、真菌、立克次体、支原体等。凡被上述微生物污染的表面、水和空气均可采用紫外线消毒。紫外线辐射能量低，穿透力弱，仅能杀灭直接照射到的微生物，因此消毒时必须使消毒部位充分暴露于紫外线下。紫外线消毒的适宜温度是 20～40℃，温度过高或过低均会影响消毒效果。

(8)电离辐射消毒：辐照灭菌是利用钴 60 发生的 γ 线或电子加速器发生的电子束照射细菌或病毒，干扰微生物的代谢，引起酶系统变化而致死亡，以达消毒目的。辐射灭菌与传统的热力灭菌法和化学灭菌法相比具有杀菌谱广、灭菌彻底和可靠、无毒性残留物、节约能源以及能在常温下对塑料等热敏材料灭菌等优点，常用于塑料、食品、生物组织、生物制品及部分药品的消毒和灭菌。

(9)微波：是波长 1mm～1m、频率 890～22 250MHz 的电磁波。杀菌原理是微波能使被照射的物质本身发热，热将微生物杀死，可杀灭各种微生物。用于医疗工业上的灭菌和医疗物品的消毒，杀菌速度快，且可实现加热消毒自动化。

(10)超声波：对各种微生物都有一定的破坏作用，但单独应用消毒效果不可靠，故常与其他消毒方法合用，起增效作用。超声波与热力协同杀菌作用不明显，但与碘伏、过氧化氢、戊二醛、甲醛等化学消毒剂协同，有较明显的杀菌增效作用。其增效作用大部分是由于超声时的热力效应所致。

2. 化学消毒法　使用化学消毒剂进行消毒，称为化学消毒法。化学消毒剂的作用主要是能使微生物蛋白质凝固、变性或失去活性，从而导致微生物死亡。目前常用的化学消毒剂有十余种，根据其对微生物的杀灭作用可分为高效、中效、低效 3 类。高效消毒剂能杀灭包括细菌芽胞和真菌孢子在内的各种微生物，又称为灭菌剂，如甲醛、戊二醛、过氧乙酸、环氧乙烷等；中效消毒剂可杀灭除细菌芽胞以外的各种微生物，如含氯消毒剂、乙醇、碘消毒剂等；低效消毒剂只能杀灭细菌繁殖体和亲脂病毒，对真菌有一定的杀灭作用，如苯扎溴胺(新洁尔灭)、洗必泰等。

(1)甲醛：又称福马林，为含 36%甲醛的水溶液，国产甲醛含 10%～12%甲醇以防甲醛聚合。它为无色透明液体，有甲醛臭，沸点为 96℃。在冷处久置可有部分聚合，易发生浑浊。能与水或醇按任一比例混溶。溶液呈酸性反应，甲醛溶液中的甲醛多以水合物存在。

1)杀菌作用：甲醛的气体和液体都有广谱杀菌作用，对细菌繁殖体、芽胞、分枝杆菌、真菌和病毒都有较高的杀灭作用，但需要较长的作用时间。

2)使用范围：可作为杀菌剂、消毒剂，亦可作为抑菌、防腐剂，在医疗及生物制品消毒中广泛使用。在卫生防疫中，使用甲醛气体熏蒸消毒者较多。

3)使用方法：10%甲醛溶液用于解剖材料的防腐，病理组织标本的消毒和防腐；8%甲醛—乙醇溶液：用 70%乙醇配制，可用于医疗器械的浸泡消毒。约 5min 杀灭细菌繁殖体，10min 杀灭结核杆菌和亲水病毒，作用 18h 杀灭一切致病微生物；4%甲醛—硼砂溶液：在 10%甲醛水溶液 1 000ml 中，加入 50g 硼砂制成，对清洁的金属器械浸泡过夜，可达到灭菌；11%甲醛—异丙醇溶液：用异丙醇将甲醛稀释至 11%，再加入 0.1%硼砂和 1%萜品制成，

可用于医疗器械的浸泡灭菌。甲醛气体熏蒸法:见附录3表1。

4)注意事项:甲醛对皮肤和粘膜有强烈刺激,使用时应注意防护。温度、湿度对甲醛杀菌效果影响较大,处理时应保持在要求的范围内。甲醛气体穿透性差,消毒物品的排放要相互间隔一定距离,污染表面尽量暴露在外面。

(2)戊二醛:纯戊二醛为无色或浅黄色油状液体,可以任何比例溶于水和醇。水溶液呈酸性(pH4～5),较稳定,当pH增高至9时,单体戊二醛可迅速聚合。戊二醛具有杀菌谱广,对芽胞的杀灭作用较强,受有机物的影响小,对大多数物质无损害作用等优点。

1)杀菌作用:金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等繁殖体和真菌对戊二醛高度敏感,一般只需1～2min即可杀灭。在酸性条件下戊二醛无杀灭芽胞作用,当pH增至7.5～8.5时,杀芽胞作用明显。强化酸性戊二醛对HBsAg的破坏作用要比碱性戊二醛强,前者10min可完全破坏,而后者30min仍不能完全破坏。戊二醛对真菌的杀灭作用一般需要5～10min。

2)使用范围:为灭菌剂,常用以灭菌或消毒医疗器械,亦可用于卫生防疫消毒。

3)使用方法:目前使用者均为戊二醛溶液。常用者有以下3种:①2%碱性戊二醛,在2%戊二醛中加入0.3%碳酸氢钠,使pH增至7.7～8.3;②2%强化酸性戊二醛,为2%戊二醛加0.25%聚氧乙烯脂肪醇醚,pH3.8;③中性强化戊二醛,为强化酸性戊二醛加碳酸氢钠将pH调至7.0。

上述3种戊二醛均可用于浸泡、擦拭消毒。对医疗器械包括内镜等(消毒前应作彻底清洗)浸泡10h可达灭菌要求,浸泡后的医疗器械必须用灭菌蒸馏水冲洗3次后再使用。

在疫源地消毒中,对一般繁殖体、结核杆菌和一般病毒需10min,对HBV需1h,细菌芽胞需3h,可达消毒目的。

4)注意事项:2%碱性戊二醛对粘膜及眼睛有刺激作用,对铝制品有轻度腐蚀作用。

(3)过氧乙酸

1)杀菌作用:过氧乙酸是广谱杀菌剂,对细菌繁殖体和芽胞、真菌、病毒等都有杀灭作用。

2)使用范围:除无保护层易腐蚀的金属制品和可退色的纺织品外,一般均可用过氧乙酸消毒,如玻璃、塑料、搪瓷、不锈钢、化纤、油漆或油漆制品等。低浓度的溶液及其气雾可用于消毒橡胶制品、棉纺品、水果、蔬菜及皮肤等。

3)使用方法:常用的消毒方法有:浸泡、喷洒、擦抹、熏蒸等。根据不同的消毒对象采用相应的药物浓度与作用时间(见附录3表1)。

4)注意事项:过氧乙酸有较强的腐蚀性和漂白作用。使用浓度较高的过氧乙酸溶液对皮肤、粘膜有强烈刺激性,甚至引起烧伤。如不慎溅及应立即用水冲洗。浓度降为0.2%时对健康皮肤无刺激性;降至0.02%时口腔粘膜与眼结膜亦可耐受。皮肤长期接受过氧乙酸可变粗糙、脱皮以至干裂。稀释的过氧乙酸溶液分解较快,不宜久放,必须临用前配制。

(4)过氧化氢:其水溶液又称双氧水。

1)杀菌作用:过氧化氢溶液对细菌繁殖体、芽胞、真菌、病毒均有一定的杀灭作用。

2)使用范围:过氧化氢可用于消毒丙烯酸树脂制成的外科体内埋置物、隐形眼镜、不耐热的塑料制品、救护车以及宇航器等。在医疗上可用于口腔含漱,外科清洗创面等。

3)使用方法:作为消毒剂时,可用3%～6%溶液作用10min。作为杀菌剂时,可用10%

～25%溶液作用 60min(25℃)。用以清洗伤口可用 3%溶液。含漱剂浓度为 1%～1.5%。

4)注意事项:过氧化氢在微量金属等杂质或光、热的作用下极不稳定,遇碱加速分解。长时间接触,对金属、织物有腐蚀和漂白作用。过氧化氢对人体皮肤、粘膜有腐蚀性,吸入过多可使人中毒。作业场所空气中容许最高浓度为 1.4mg/m$^3$。

(5)环氧乙烷

(11)苯扎溴铵(新洁尔灭)

1)杀菌作用:对环氧乙烷气体抵抗力最差的是酵母菌和霉菌,最强的是细菌芽胞。细菌繁殖体与病毒介于其中。在细菌繁殖体中,金黄色葡萄球菌的抵抗力较大肠杆菌为强。环氧乙烷液体在 1%～5%浓度下作用数小时,亦可杀灭各种微生物。在温度和浓度升高时其杀菌作用可增强,作用时间可缩短。如温度每增加 10℃,灭菌率可增加 2.74 倍。在一定温度范围内,环氧乙烷浓度增加 1 倍,可缩短消毒时间约一半。但超过 400mg/L 后,消毒效果不再有明显增加。相对湿度对熏蒸消毒效果影响很大,小物品处理以 30%～50%为宜;对大型物品容积超过 0.15m$^3$,要求的相对湿度较高,为 60%～80%。

环氧乙烷对纸、布等有孔物料的消毒效果优于金属、玻璃等无孔物件;塑料、橡胶、水液等可吸收环氧乙烷而使其浓度下降;盐类晶体可保护其中的微生物而妨碍本品的杀菌作用。

2)使用范围:目前主要用其气体进行熏蒸消毒或灭菌。使用最多的为工业中一次使用性医疗用品的灭菌与皮毛工业的消毒,亦可用于医院对忌热、忌湿物品的灭菌与卫生防疫消毒。

3)使用方法:环氧乙烷在室温下易挥发成气体,且具有一定压力,故必须包装于密闭耐压容器内。为减少在使用中发生环氧乙烷气体燃烧爆炸的危险,可将其与惰性气体混合使用。常用有:①环氧乙烷二氧化碳混合气体(10%环氧乙烷,90%二氧化碳);②环氧乙烷二氯二氟甲烷混合气体(12%环氧乙烷,88%二氯二氟甲烷)。

4)注意事项:环氧乙烷易燃、易爆,应注意安全保存;本品水解后生成少量乙二醇,故一般不用于食品消毒。

(6)次氯酸盐消毒剂:常用为漂白粉、次氯酸钙与次氯酸钠。漂白粉主要成分为次氯酸钙,另含氢氧化钙、碳酸钙与氯化钙等。漂白粉含有效氯 25%～32%,一般以含有效氯 25%为合格产品。

1)杀菌作用:本类化合物杀菌谱广,对细菌繁殖体、病毒、真菌孢子及细菌芽胞都有杀灭作用。

2)使用范围:可用于饮水的消毒和污水处理、食品工业用具的消毒、传染病人排泄物和污染环境等的消毒。

3)使用方法:可用其水溶液进行喷洒、浸泡、擦拭,或用干粉进行消毒。加入甲醛中,可产生甲醛蒸气进行熏蒸消毒。次氯酸钠加入表面活性剂(约 4∶1)可配制成清洗消毒剂(参见附录 3 表 1)。

4)注意事项:漂白粉性质不稳定,遇潮湿、光、热和二氧化碳均可促使氯放出而失效,故药物应保存在密封容器内,置于阴凉、干燥通风处。配制溶液前应测定有效氯含量,然后按校正浓度调整用药量。

(7)二氯异氰尿酸钠:又名优氯净,是一种含高浓度有效氯(62%～64.5%)的有机化合物,其粉剂稳定,耐贮存,但水溶液稳定性较差,20℃左右时,1 周内有效氯约可丧失 20%;

30℃左右可丧失50%。紫外线可加速其有效氯的丧失。

1)杀菌作用:杀菌谱广,对细菌繁殖体、病毒(肠道病毒、HBV)、真菌孢子及细菌芽胞都有较强的杀菌作用。pH愈低,杀菌作用愈强。受有机物的影响较漂白粉小。

2)使用范围:与次氯酸盐类消毒剂相同。

3)使用方法:二氯异氰尿酸钠可用其水溶液进行喷洒、浸泡、擦抹;亦可用其干粉直接处理污染物品。用法与漂白粉相似。与多聚甲醛干粉混合点燃,产生的气体可用于熏蒸消毒。二氯异氰尿酸钠也可用于饮水消毒。国外推荐食具消毒的使用浓度为350～420mg/m³,食物、水果消毒时可用140mg/m³浓度浸泡10～15min,再用清水冲洗。净化水质消毒为0.28～0.56mg/m³,游泳池消毒使用1.4～2.8mg/m³。

4)注意事项:与次氯酸盐类消毒剂相同,稳定性较好。

(8)乙醇

1)杀菌作用:65%～80%的乙醇作用1～5min可杀灭一般细菌繁殖体、分枝杆菌、真菌孢子、亲脂病毒,但不能杀灭细菌芽胞。

2)使用范围:在消毒上乙醇主要用于:①皮肤消毒,多用75%乙醇棉球擦拭,或在外科洗手时用70%乙醇浸泡;②医疗器械消毒,可用70%～80%乙醇浸泡,仅用于一般不进入无菌组织的医疗器械,不可用于手术器械的灭菌;③体温表的消毒,用75%乙醇浸泡10min以上。

3)使用方法:75%乙醇溶液浸泡,涂擦,作用时间5～60min。浓度若>80%时,作用反而降低,因高浓度乙醇使接触部位的表层蛋白迅速凝固,形成保护膜,阻碍了乙醇的渗透。乙醇亦可作为溶剂以加强碘、洗必泰等消毒剂的作用。

4)注意事项:乙醇杀菌需一定的水分,要稀释到一定程度才能充分发挥杀菌作用。一般使用浓度不宜>80%。乙醇遇蛋白质可使蛋白凝固,形成保护层而影响杀菌作用,因此物品消毒前,应尽量将表面粘附的有机物清除干净。

(9)碘酊:本品含碘2%。配方为碘20g、碘化钾15g、95%乙醇500ml,水加至1 000ml。

1)杀菌作用:碘为广谱杀菌剂,对大部分细菌、病毒、真菌、原生动物及细菌芽胞均有杀灭作用。

2)使用范围:主要用于皮肤消毒。

3)使用方法:2%碘酊用于皮肤擦拭消毒。

4)注意事项:碘对皮肤、粘膜有强烈的刺激作用,浓度过高可引起皮肤发泡,形成"碘烧伤",导致脱皮。用碘酊消毒皮肤后,需用70%的乙醇脱碘,不宜用于眼、口腔及粘膜的消毒。新生儿慎用。偶有发现碘过敏者,故对过敏者禁用。

(10)碘伏:碘伏是碘与表面活性剂的不定型结合物。随表面活性剂种类的不同,其性状各有异同。一般性状为:气味小,对粘膜无刺激,储存稳定,无腐蚀性。

1)杀菌作用:碘伏有广谱杀菌作用,能杀灭细菌芽胞,对HBV有灭活作用。

2)使用范围:可用于外科手术前皮肤、粘膜消毒,以及餐具、玻璃制品的洗涤剂。

3)使用方法:使用前必须测定游离碘的含量,根据作用对象配制不同剂量。在医院为多种用途配制的碘伏液含250mg/L有效碘;在餐馆等公共场所消毒用50mg/L,其他清洁消毒用25mg/L。作用时间随用途而异,一般为5～10min。

4)注意事项:温度对碘伏杀菌有一定影响,当由20℃升至40℃时可加强杀菌作用。有机

物可使碘伏的杀菌作用减弱。

(11)苯扎溴铵(新洁尔灭)

1)杀菌作用:对化脓性病原菌、肠道菌有良好的杀灭作用,如1∶1 000稀释液5min内可杀灭金黄色葡萄球菌,10min杀灭大肠杆菌,对革兰阳性菌的作用要大于革兰阴性菌。对亲脂性病毒(疱疹病毒、流感病毒)1∶1 000稀释液可在10min内灭活,但对亲水性病毒如HBV则无灭活作用。对结核杆菌与细菌芽胞只有抑制作用。

2)使用范围:为低效消毒剂,可用于医疗与卫生防疫消毒,但不能用于灭菌。

3)使用方法:本消毒剂可用于皮肤、粘膜冲洗,浸泡消毒,如1∶1 000稀释液可用于外科手术人员手的消毒;1∶55 000～20 000用于妇产科、泌尿科、眼科粘膜冲洗。

4)注意事项:苯扎溴胺(新洁尔灭)极易被多种物体吸附,如1g棉球浸于0.1%本溶液中,5min后可吸附1.58mg。因此,浸泡液的浓度随消毒物品数量增加而逐渐降低,应该及时更换。苯扎溴胺(新洁尔灭)不能用于外科手术器械的灭菌处理以及结核病、乙型肝炎的消毒,另外不得与肥皂或其他阴离子洗涤剂合用。

(12)洗必泰:本品为双胍类化合物,难溶于水,一般多制成盐酸盐、醋酸盐或葡萄糖酸盐使用。

1)杀菌作用:洗必泰能杀灭革兰阳性与阴性细菌繁殖体和真菌,但对结核杆菌及细菌芽胞仅有抑菌作用,其水溶液与醇溶液都有较好的杀菌作用,其抑菌浓度可低达$10^{-5}$～$10^{-6}$。

2)使用范围:洗必泰是用途广泛的消毒剂,可用于皮肤、创面、妇产科及泌尿科的消毒。

3)使用方法:①皮肤消毒:0.1%的洗必泰水溶液于手术者泡手3min;0.5%洗必泰酒精(70%)溶液用于手术野皮肤消毒;②创面消毒:0.05%洗必泰水溶液用于伤口洗涤和创面消毒;③0.01%～0.1%洗必泰水溶液冲洗阴道、膀胱或擦拭外阴部。

4)注意事项:一般条件下不能杀死HBV、结核杆菌和芽胞,故不适于外科手术器械的灭菌处理以及结核杆菌与HBV污染物的消毒。与阳离子表面活性剂有拮抗作用,因此不能与肥皂或洗衣粉混用,以免失效。也不宜与甲醛、红汞、碘、高锰酸钾等药物配伍。

### (三)消毒效果检查

消毒工作要求处理及时,方法恰当,应用合理,药物配制正确,取得确切效果。因而消毒后必须检查效果,原则上凡消毒过的物品都不应再有特异病原体存在。但由于有些病原体的生长条件较高,检出比较困难,阴性结果亦难以判定效果是否可靠,故目前仍采用某些条件致病菌作为检查的间接指标。如以肠道传染病的大肠杆菌为指标,呼吸道传染病的溶血性链球菌为指标。如果消毒前后均未检出大肠杆菌或溶血性链球菌,还可用消毒后的自然菌总数降低的百分率来评价,其计算方法:

$$\text{自然菌减少百分率}=(\text{消毒前菌落数}-\text{消毒后菌落数})/\text{消毒前菌落数}\times 100\%$$

消毒后自然菌总数下降80%以上为效果良好;减少70%以上为较好;减少60%以上为一般;减少60%以下为不合格。

具体检查方法:

1.物品表面检查　在消毒物品的相邻部位划出2个$10cm^3$范围,于消毒前后分别以无菌湿棉签采样,接种培养基,37℃培育24～48h观察结果。

2.排泄物检查　在消毒前、后各取0.2ml排泄物的稀释液接种于肉汤管,37℃培育24h

后，再从肉汤管中取样接种在相应培养基，培育 24～48h 观察结果。

3.空气消毒效果检查　最简单的是自然沉降法。在消毒前、后于消毒空间的不同平面及位置放置 4～5 只平皿，暴露 5～30min 后盖好，培养 24～48h 观察结果。

（施光峰）

## 附录3表1 各种物品消毒灭菌方法一览表

| 顺序 | 消毒对象 | 消毒方法 | | | 灭菌方法 | 备注 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 预防性消毒 | 疫源地消毒与医院消毒 | | | |
| | | | 一般传染病疫源地消毒 | 病毒性肝炎消毒 | | |
| 1 | 患者吐泻物、分泌物(如粪、尿、呕吐物、痰液等) | | 1份粪便或粪、尿混合物加1/20份漂白粉(100ml粪、尿混合物加漂白粉5g(充分搅匀,消毒1h;<br>10%漂白粉澄清液与吐泻物等量,充分搅匀加盖消毒1h;<br>尿:100ml尿液加漂白粉1g,充分搅匀,消毒1h | 1份粪便或粪、尿混合物加1/5份漂白粉(100ml粪便加漂白粉20g),充分搅匀,消毒2h;<br>尿:100ml尿液加漂白粉3g,充分搅匀,消毒2h | | |
| 2 | 生活污水 | | 10 000ml污水加漂白粉2g(有效氯含量为70mg/m³)消毒1h;<br>0.005%液氯消毒1h;<br>10 000ml污水加次氯酸钠5ml,消毒1h | 10 000ml污水加漂白粉4g(有效氯含量为140mg/m²)消毒1.5h;<br>0.01%液氯消毒1.5h;<br>10 000ml污水加次氯酸钠10ml,消毒1.5h | | 化粪池沉底粪便在出粪时仍用20%漂白粉充分搅匀,消毒2h后排放;<br>污水加氯量应根据消毒后污水中余氯含量适当增减;<br>余氯量:预防性消毒及一般传染病污水总余氯量为4～5mg/L,结核病污水为6～8mg/L,肝炎污水为10mg/L |
| 3 | 盛装吐泻物的容器、痰盂、痰杯、氧气湿化瓶、吸引瓶等 | 煮沸10min;<br>0.2%过氧乙酸浸泡30min;<br>1 000mg/L有效氯浸泡30min。 | 煮沸10min;<br>0.5%过氧乙酸浸泡30min;<br>1 000mg/L有效氯浸泡30min | 煮沸20min;<br>0.5%过氧乙酸浸泡1h;<br>2 000mg/L有效氯浸泡1h | | 对木质马桶或抽水马桶可用消毒液反复洗擦;<br>过氧乙酸每天调换,含氯消毒剂3d调换1次 |

（续上表）

| 顺序 | 消毒对象 | 消毒方法 | | | 灭菌方法 | 备注 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 预防性消毒 | 疫源地消毒与医院消毒 | | | |
| | | | 一般传染病疫源地消毒 | 病毒性肝炎消毒 | | |
| 4 | 食具、饮具、奶具、熟食具、药杯、压舌板和剩余食物 | 煮沸 10min；<br>0.2%过氧乙酸浸泡 30min；<br>含 250mg/L 有效碘的碘伏浸泡 30min；<br>250mg/L 有效氯浸泡 30min | 煮沸 10min；<br>0.5%过氧乙酸浸泡 30min；<br>含 500mg/L 有效碘的碘伏浸泡 30min；<br>500mg/L 有效氯浸泡 30min | 煮沸 20min；<br>0.5%过氧乙酸浸泡 1h；<br>含 1 000mg/L 有效碘的碘伏浸泡 1h；<br>1 000mg/L 有效氯浸泡 1h | | 煮沸消毒时可放 2%苏打或肥皂液以增强消毒效果；<br>消毒时间从水沸腾时算起，消毒物应全部浸在水中；<br>碘伏消毒应注意观察消毒液颜色，如发现颜色明显变浅应及时调换 |
| 5 | 房屋（厕所）地面墙壁、门面、家具及运送病人的工具等。 | 0.2%过氧乙酸喷雾或洗擦；<br>500mg/L 有效氯喷雾或洗擦。 | 0.5%过氧乙酸喷雾或洗擦；<br>1 000mg/L 有效氯喷雾或洗擦 | 0.5%过氧乙酸喷雾或洗擦；<br>2 000mg/L 有效氯喷雾或洗擦 | | 喷雾消毒时要求物品表面湿透均匀；<br>墙壁一般喷至 2m 高即可 |
| 6 | 衣服、被褥、玩具、尿布等 | 煮沸 10min；<br>0.2%过氧乙酸浸泡 30min；<br>幼托机构尿布平时可用开水泡，玩具可用 0.5%次氯酸钠浸泡 30min | 煮沸 10min；<br>0.5%过氧乙酸浸泡 30min；<br>甲醛熏蒸消毒 6h 以上；<br>环氧乙烷消毒 6h 以上；<br>医院婴儿室尿布用压力蒸气消毒 15min | 煮沸 20min；<br>0.5%过氧乙酸浸泡 1h；<br>甲醛熏蒸消毒 12h；<br>环氧乙烷消毒 12h；<br>压力蒸气消毒 30min | | 对棉被、床垫、枕芯等物也可用左述消毒液喷雾消毒后放日光下暴晒。甲醛消毒时，物品要悬挂不可扎紧 |
| 7 | 皮毛、羽毛 | 蒸气 100℃消毒 20min，<br>环氧乙烷消毒 6h | 蒸气 100℃消毒 20min；<br>环氧乙烷消毒 6h | 蒸气 100℃消毒 30min；<br>环氧乙烷消毒 12h | | |

（续上表）

| 顺序 | 消毒对象 | 消毒方法 | | | 灭菌方法 | 备注 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 预防性消毒 | 疫源地消毒与医院消毒 | | | |
| | | | 一般传染病疫源地消毒 | 病毒性肝炎消毒 | | |
| 8 | 书报、信件、钱币、化验单、饭菜票等 | 甲醛消毒 6h；<br>微波照射 4min | 甲醛消毒 6h；<br>环氧乙烷消毒 6h；<br>微波照射 4min | 甲醛消毒 12h；<br>环氧乙烷消毒 12h；<br>微波照射 7h | | 物品应分开堆放，不要扎紧；<br>微波功率应＞500W，消毒物品必须用湿布包裹 |
| 9 | 手 | 含 250mg/L 有效碘的碘伏洗刷 1min；<br>0. 2%过氧乙酸浸泡 1min | 含 250mg/L 有效碘的碘伏洗刷 2min；<br>0. 2%过氧乙酸浸泡 2min | 含 1 000mg/L 有效碘的碘伏洗刷 2min；<br>0. 2%过氧乙酸浸泡 2min | | 消毒后最好在流动水下冲洗干净；<br>外科手术及注射部位皮肤消毒用 5 000mg/L 有效碘的碘伏涂擦 2 次，作用 2min |
| 10 | 体温表 | 先用 1%过氧乙酸浸泡 5min 作第一道处理，然后再放入另一 1%过氧乙酸中浸泡 30min 作第 2 道处理；<br>含 1 000mg/L 有效碘的碘伏浸泡 30min；<br>1 000mg/L 有效氯浸泡 30min | 同左 | 同左 | | 消毒前应先用棉球将唾液揩净；<br>肛表与口腔表应放入不同容器内消毒，并须全部浸入消毒液内；<br>消毒后体温表应用冷开水或酒精洗揩干后使用 |
| 11 | 试管、玻璃片、注射或抽血用橡皮条、针灸针、针麻针等口腔科一般器械 | | 煮沸 10min；<br>2%戊二醛浸泡消毒 30min；<br>含 250mg/L 有效碘的碘伏消毒 30min | 煮沸 20min；<br>2%戊二醛浸泡消毒 1h；<br>1 000mg/L 有效碘的碘伏消毒 1h | 压力蒸汽 121℃；不少于 20min 或 126℃，不少于 15min | 尽量使用一次性用品；<br>压力蒸气灭菌温度、时间可根据消毒对象选择 |

（续上表）

| 顺序 | 消毒对象 | 消毒方法 | | | 灭菌方法 | 备注 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 预防性消毒 | 疫源地消毒与医院消毒 | | | |
| | | | 一般传染病疫源地消毒 | 病毒性肝炎消毒 | | |
| 12 | 血压计、热水袋、冰袋、听诊器等 | 0.5%过氧乙酸揩擦；<br>250mg/L 有效氯揩擦 | 甲醛熏蒸 6h；<br>0.5%过氧乙酸揩擦；<br>环氧乙烷消毒 6h | 甲醛消毒 12h；<br>0.5%过氧乙酸揩擦；<br>环氧乙烷消毒 12h | | |
| 13 | 化验室剩余标本、病理标本、手术肢体、垃圾、死者衣物及使用后一次性医疗用品等 | | 焚毁；<br>用 1%漂白粉澄清液或 0.5% 过氧乙酸或 1 000mg/L 有效氯溶液浸湿，放置 1h 后倒弃；<br>粪、尿、血块等剩余标本，按粪便消毒法处理或焚毁 | 焚毁；<br>3%漂白粉澄清液或 0.5%过氧乙酸或 2 000 mg/L 有效氯浸湿，放置 2h 后倒弃；<br>粪、尿、血块等剩余标本，按粪便消毒方法处理或焚毁 | | |
| 14 | 尸体、接尸车、停尸车 | 0.2%过氧乙酸喷雾或揩擦；<br>0.5%次氯酸钠喷雾或揩擦 | 0.5%过氧乙酸喷雾或揩擦；<br>1%次氯酸钠喷雾或揩擦 | 0.5%过氧乙酸喷雾或揩擦；<br>2%次氯酸钠喷雾或揩擦 | | |
| 15 | 透析器械 | | | | 2%戊二醛浸泡 10h；<br>10%甲醛浸泡 32h；<br>环氧乙烷 24h | 尽量使用一次性透析器械；<br>消毒后使用前要用足够灭菌水冲洗 |
| 16 | 不耐热手术用器械、口镜等口腔科器械 | | 2%戊二醛消毒 30min | 2%戊二醛消毒 1h | 2%戊二醛浸泡 4～10h | 消毒后使用前用冷开水或灭菌水冲洗 |
| 17 | 手术器械、注射器、输液用具 | | | | 压力蒸汽 121℃，不少于 20min 或 126℃，不少于 15min | 根据物品种类选择不同的温度和时间；<br>器械包、敷料包体积不超过 30cm × 30cm × 25cm |

（续上表）

| 顺序 | 消毒对象 | 消毒方法 | | | 灭菌方法 | 备注 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 预防性消毒 | 疫源地消毒与医院消毒 | | | |
| | | | 一般传染病疫源地消毒 | 病毒性肝炎消毒 | | |
| 18 | 内镜 | | 2%戊二醛消毒10～30min | 2%戊二醛消毒1h；<br>环氧乙烷消毒12h | | 连续使用时病人间隔消毒10min；<br>每天使用前和结束后消毒30min；<br>消毒后用冷开水冲洗 |
| 19 | 幼托机构桌、椅、坐车、围栏、熟食橱、熟食台、营养室专用揩布等 | 0.2%过氧乙酸揩擦或浸泡20min；<br>含250mg/L有效碘的碘伏揩擦或浸泡20min；<br>250mg/L有效氯揩擦或浸泡20min | 0.5%过氧乙酸揩擦或浸泡30min；<br>含500mg/L有效碘的碘伏揩擦或浸泡30min；<br>500mg/L有效氯揩擦或浸泡30min | 0.5%过氧乙酸揩擦或浸泡1h；<br>含1 000mg/L有效碘的碘伏揩擦或浸泡1h；<br>1 000mg/L有效氯揩擦或浸泡1h | | |
| 20 | 清洁用具 | 0.2%过氧乙酸浸泡消毒30min；<br>500mg/L有效氯浸泡消毒30min | 0.5%过氧乙酸浸泡消毒30min；<br>1 000mg/L有效氯浸泡消毒30min | 0.5%过氧乙酸浸泡消毒1h；<br>2 000mg/L有效氯浸泡消毒1h | | |
| 21 | 空气 | 开窗通风每天2～3次；<br>空气消毒剂喷雾（按使用说明） | 空气消毒剂喷雾（用量根据各产品使用说明）；<br>乳酸：每100立方米12ml加水，加热蒸发消毒30min；<br>甲醛每立方米10ml加水20ml，加热蒸发消毒2～4h；<br>紫外线照射，每立方米1.5W，消毒1h | | | 喷雾消毒应选择雾滴较小的喷雾器；<br>紫外线灯管的功率应≥70W.s/cm$^2$ |

（续上表）

| 顺序 | 消毒对象 | 消毒方法 | | | 灭菌方法 | 备注 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 预防性消毒 | 疫源地消毒与医院消毒 | | | |
| | | | 一般传染病疫源地消毒 | 病毒性肝炎消毒 | | |
| 22 | 蔬菜、水果 | 0.2%过氧乙酸浸泡2min；<br>含100mg/L有效碘的碘伏浸泡2～5min；<br>100mg/L有效氯浸泡2min | | | | |

注：1. 消毒药物标准含量　①过氧乙酸：≥18%；②漂白粉有效氯：≥25%；③碘伏有效碘：≥0.5%；④次氯酸钠有效氯：10%；⑤甲醛溶液含甲醛：36%～40%；

2. 呼吸道传染病如白喉、流感等消毒方法可参照一般传染病疫源地消毒方法处理；

3. 甲醛蒸熏物品消毒方法　①加热法：按每立方米用甲醛80ml与等量水混合后倒在器皿内加热蒸发；②氧化法：用甲醛80ml/$m^3$加水40ml和高锰酸钾40g（或漂白粉60g）进行氧化消毒。先将氧化剂高锰酸钾或漂白粉倒入盆内，加水拌成糊状，然后将甲醛倒入，维持6h或12h，消毒时室内应密封，并保持温度在20℃以上，被消毒物品不能重叠，要悬挂；

4. 环氧乙烷消毒法：按每立方米用环氧乙烷0.4～0.8kg计算，消毒6h或12h。投药时注意安全，周围不能有火种；

5. 经戊二醛消毒后物品必须用无菌蒸馏水充分冲洗后方可使用，浸泡炭钢类物品时还应加入0.5%亚硝酸钠作为防锈剂

## 附录3表2 消毒剂mg/L浓度与百分浓度换算参考表

| | 一览表中浓度(mg/L) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 5 000 | 2 000 | 1 000 | 500 | 250 | 200 | 100 |
| 使用0.5%有效碘换算成的浓度 | 100% | | | 10% | 5% | 4% | 2% |
| 使用0.75%有效碘换算成的浓度 | 67% | | | 6.7% | 0.5% | 0.33% | 0.25% |
| 使用10%有效氯换算成的浓度 | | 2% | 1% | 0.5% | 0.25% | 0.2% | 0.1% |
| 使用15%有效氯换算成的浓度 | | 1.3% | 0.66% | 0.33% | 0.166% | 0.133% | 0.066% |
| 使用20%有效氯换算成的浓度 | | 1% | 0.5% | 0.25% | 0.125% | 0.1% | 0.05% |

(施光峰)